Diphenylhydantoin, Epilepsie, Kleinhirndegeneration

Histologische und elektronenmikroskopische Untersuchungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von
Claudia Breiden-Arends
aus Wiesbaden

Bonn 1980

Diphenylhydantoin, Epilepsie, Kleinhirndegeneration

Histologische und elektronenmikroskopische Untersuchungen

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der Doktorwürde

der Hohen Medizinischen Fakultät

der Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von
Claudia Breiden-Arends
aus Wiesbaden

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter: Prof. Dr. F. Gullotta
2. Gutachter: Priv.-Doz. Dr. W. Fröscher

Aus dem Institut für Neuropathologie der Universität Bonn
Direktor: Prof. Dr. G. Kersting

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Druck: Druck und Papier GmbH, 5300 Bonn, Euskirchener Str. 30

Meinen Eltern gewidmet

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41546508_0006

Inhaltsverzeichnis

		Seite
I.	Einleitung	7
II.	Pharmakologie des Diphenylhydantoin	7
	a) Resorption, Verteilung, Ausscheidung	8
	b) Verteilung von DPH im Gehirn	9
	c) Ursachen für einen gestörten DPH-Metabolismus	1o
III.	Indikation, Wirkung, Nebenwirkung und Überdosierungserscheinungen der DPH-Therapie	11
	a) Wirkung am ZNS	11
	b) Wirkung auf die Neuronenaktivität des Kleinhirns	12
	c) Nebenwirkungen und Überdosierungserscheinungen	13
	d) Die zentralnervösen Symptome der DPH-Intoxikation	15
	1) EEG-Veränderungen	15
	2) Psychopathologisches Syndrom	15
	3) Cerebellär-vestibuläres Syndrom	16
IV.	Experimentelle Untersuchungen	22
V.	Eigene Beobachtungen	24
	Fall I - Klinik	24
	Sektionsbefund	25
	Fall II - Klinik	32
	Sektionsbefund	34
VI.	Diskussion	43
	a) Vergleichende Betrachtungen	46
	1) Beziehung zwischen Art und Dauer der Epilepsie und der Kleinhirnschädigung	46
	2) Beziehung der Kleinhirnschädigung zum Alter und Geschlecht des Patienten	47

		Seite
3)	Beziehung zwischen DPH-Dosierung bzw. Therapiedauer und Kleinhirnschädigung	47
4)	Interaktionen von DPH mit anderen Medikamenten	48
5)	Biochemische Vorgänge in der Purkinjezelle nach Applikation von Phenytoin	49
6)	Zur Frage eines Kumulationseffektes zwischen DPH und Hypoxie	5o
7)	Zusammenhang zwischen DPH-Intoxikation und allgemeinem Zustand der Organe	51
b)	Elektronenoptische Untersuchungen	52
VII.	Die Kleinhirnatrophien	55
	Klassifikation	
a)	Die angeborenen Kleinhirnatrophien	56
b)	Die nicht angeborenen sporadischen Kleinhirnrindenatrophien	56
1)	Die lokalisierte Form - atrophie tardive	56
2)	Die diffuse Form - toxisch, paraneoplastisch	57
c)	Die erblich-familiäre Kleinhirnrindenatrophie Typ Holmes der spino-ponto-cerebellären Heredodegeneration	58
d)	Die olivo-ponto-cerebelläre Atrophie	59
1)	Die sporadisch auftretende Form - Typ Thomas-Déjerine	59
2)	Die olivo-ponto-cerebelläre Atrophie - Typ Menzel	6o
e)	Kleinhirnatrophien als Folge von Kreislaufschäden	61
1)	Cerebelläre Gefäßprozesse	61
2)	Kleinhirnatrophien als Folge cerebraler Anfalleiden	62
VIII.	Zusammenfassung	66
IX.	Anhang	69
X.	Literaturverzeichnis	73

I. Einleitung

Seit seiner Einführung durch Merritt und Putnam im Jahre 1938 ist DPH (Diphenylhydantoin) eines der wirkungsvollsten Medikamente in der Therapie der Grand-Mal Epilepsie und der Psychomotorischen Anfälle.

Seine Nebenwirkungen auf das cerebello-vestibuläre System mit dem Auftreten von Ataxie, Nystagmus, Diplopie, Kopfschmerz und Schwindel sind seit 1939 bekannt (Merritt und Putnam). 1958 wurden von Utterback zum ersten Mal morphologische Veränderungen im Sinne einer Purkinjezellatrophie des Kleinhirns an einem Patienten, der über längere Zeit mit DPH behandelt worden war, beobachtet. Eine toxische Wirkung des DPH wurde jedoch von mehreren Autoren bestritten und die festgestellten Veränderungen als anoxisch bedingt bzw. Anfallsfolge angesehen. In den folgenden Jahren wurden Beobachtungen der experimentellen und humanen Pathologie durchgeführt mit dem Ziel, anhand der morphologischen Veränderungen die mögliche toxische Wirkung einer DPH-Langzeittherapie am Kleinhirn klären zu können.

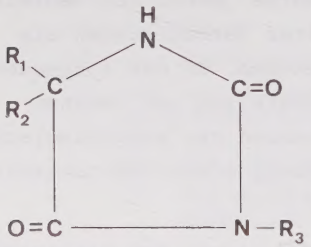
Zweck dieser Arbeit ist es, mit Hilfe von licht- und elektronenoptischer Untersuchung der Kleinhirne von zwei mit DPH behandelten Patienten zu überprüfen, ob die bei ihnen vorhandenen Veränderungen Folge einer DPH-Intoxikation oder auf andere Ursachen zurückzuführen sind.

II. Pharmakologie des Diphenylhydantoin

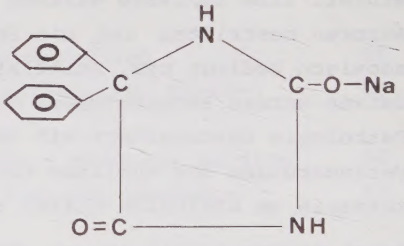
Im Jahre 1938 berichteten Merritt und Putnam zum ersten Mal von der erfolgreichen Anwendung von DPH in der Epilepsietherapie. Seitdem gehört es zu den wirkungsvollsten Antikonvulsiva und hat bis heute trotz der Entwicklung neuer krampfhemmender Präparate in der Therapie der Grand Mal und Psychomotorischen Anfälle nicht an Bedeutung verloren.

Bereits 19o7 wurden von Blitz zum ersten Mal verschiedene Hydantoine aus Glycolsäure und Harnstoff synthetisiert. Das Grund-

gerüst bestand aus einer Ringstruktur mit der Formel $C_3H_4N_2O_2$ und ist mit den Barbituraten verwandt, die aus Malonsäure und Harnstoff synthetisiert werden. Wernicke setzte 1916 ein Hydantoinderivat in Form von Phenylethylhydantoin (Nirvanol) ein, dessen gute antikonvulsive Wirkung dann im Jahre 1919 von Pansky entdeckt wurde. Wegen der gleichzeitig als Nebenwirkung auftretenden Knochenmarksdepression wurde dieses Präparat jedoch nach einigen Jahren aus dem Handel gezogen und geriet in Vergessenheit. Merritt und Putnam schließlich führten 1938 nach klinischer Erprobung an ungefähr 2oo Patienten das Na-5,5-diphenylhydantoin als Antiepileptikum ein. 1941 wurde als erstes deutsches Präparat das Zentropil auf den Markt gebracht.



Grundgerüst der Hydantoine



Na-5,5-diphenylhydantoin

Na-5,5-diphenylhydantoin ist ein weisses, geruchloses Pulver mit bitterem, seifigem Geschmack. Es ist leicht hygroskopisch und setzt an der Luft unter Absorption von CO_2 Diphenylhydantoin frei. DPH löst sich in Wasser und Alkohol und ist unlöslich in Äther und Chloroform. In den USA ist es im Handel unter dem Namen DILANTIN, in England als EPANUTIN, in Frankreich als SOLANTYL und in Deutschland als ZENTROPIL, PHENHYDAN oder EPANUTIN.

a) Resorption, Verteilung und Ausscheidung

Die Resorption von DPH aus dem Gastrointestinaltrakt ist von mehreren Faktoren abhängig: pK_a, pH des Mediums, Löslichkeit von

DPH, DPH-Konzentration (M. Woodbury, E.A. Swinyard 1972). Der größte Anteil des DPH wird in den oberen Abschnitten des Dünndarms resorbiert. Im Blut wird es zu 9o % an Albumine und α_2-Globuline gebunden. Die Halbwertszeit nach oraler Einnahme beträgt ca. 22 h (mit einer Schwankungsbreite von 7-42 h).

DPH verteilt sich in nichtionisierter Form, die ein schnelles Diffundieren durch die Zellmembran gestattet und erreicht im Tierexperiment in Leber, Gehirn, Muskel und Fett höhere Konzentrationen als im Plasma.

Ein therapeutischer Spiegel ist beim Patienten ca. 6-12 h nach einer Anfangsdosis von 1 g erreicht, die man in drei Einzelgaben innerhalb von 8-11 h verabreicht, der steady state nach ca. 72 h bei weiterer einmaliger Gabe von 3oo-4oo mg/die. Der größte Anteil (ca. 7o %) wird nach Metabolisierung in der Leber zu HPPH in die Galle abgegeben, im Intestinaltrakt resorbiert und mit dem Urin ausgeschieden. 25 % werden zu bisher unbekannten Produkten verstoffwechselt, 5 % unmetabolisiert durch die Niere abgegeben. Die Exkretionsrate ist abhängig von der Proteinbindung im Plasma und daher bei DPH gering. Eine einmalige i.v.- oder oral gegebene Dosis von DPH ist erst nach 72 bis 12o h vollständig ausgeschieden.

b) Verteilung von DPH im Gehirn

Untersuchungen von van der Kleijn et al. (1975) am ZNS von Affen ergaben, daß die Konzentration radioaktiv markierten Phenytoins in der weißen Substanz 3-4 mal höher liegt als in der grauen. Im Vergleich mit Benzodiazepinen reichert es sich in der Molekularschicht des Kleinhirns stärker an. Auch im N. trigeminus, Tractus opticus, Chiasma opticum und peripheren Nerven wird es angereichert. Nach Meinung der Autoren kann sowohl die therapeutische Wirkung des DPH bei der Trigeminusneuralgie als auch das Entstehen eines cerebellären Syndroms bei DPH-Überdosierung Folge dieser lokalen Anreicherung sein.

c) Ursachen für einen gestörten DPH-Metabolismus

Wie schon erwähnt, wird DPH in der Leber durch Hydroxylierung eines Phenolringes und Konjugation an Glucuronsre. metabolisiert. Die Metaboliten bestehen zu 7o % aus 5-phenyl, 5-parahydroxyphenylhydantoin (HPPH), der Rest aus Dihydrodiol und Diphenylhydantoinsäure.

Die Ursachen für einen unerwartet hohen DPH-Spiegel bei normaler DPH-Dosierung können in einem genetisch bedingten Enzymdefekt liegen, der zu einer verminderten Enzyminduktion führt (Kutt et al., 1964). Auch eine früher durchgemachte Hepatitis oder bestehende Lebercirrhose kann eine Anhäufung von unmetabolisiertem DPH und somit toxischen Serumspiegel verursachen.

Ein weiterer Grund liegt in der Interaktion verschiedener Pharmaka mit DPH (Kutt, 1972). Zu einer Serumspiegelerhöhung kann es bei der gleichzeitigen Gabe folgender Pharmaka kommen:

Bishydroxycumarin
Phenyramol
Disulfiram
Sulthiam
Chloramphenicol
Methylphenydat
Chlordiazpoxid o. Diazepam
Isoniazid (INH)

Penin und Fröscher gehen in einer Arbeit besonders auf die Interaktionen von DPH mit anderen Antiepileptica ein. Nach ihrer Erfahrung können dabei erhöhend auf die DPH-Konzentration im Serum wirken:

Carbamazepin
Clonazepam
Diazepam
Ethosuximid
Mesuximid
Phenacemid
Pheneturid
Phenobarbital
Sultiam
Trimethadion
Valproinat

Hinsichtlich des genauen Mechanismus (Veränderungen im mikroso-

malen Enzymmuster der Leber), der diese Erhöhung verursacht, verweisen wir auf die Publikationen von Penin und Fröscher. Ebenso sollen die Pharmaka, die den DPH-Serumspiegel erniedrigen können, unerwähnt bleiben (siehe dazu Penin u. Fröscher).

III. Indikation, Wirkung, Nebenwirkung und Überdosierungserscheinungen nach DPH-Therapie

Bis vor einigen Jahren war Phenytoin das Mittel I. Wahl in der Therapie der Grand-Mal und Psychomotorischen Epilepsie. Heute wird es als Mittel II. Wahl in der Behandlung der Aufwach-Grand-Mal Anfälle sowie der partialen (fokalen) Anfälle mit elementarer und komplexer Symptomatik empfohlen (Penin).

a) Wirkung am ZNS

DPH verhindert die Entwicklung und Ausbreitung von Anfallsaktivität in der Großhirnrinde (Gangloff und Monnier, 1957; Morell et al., 1959; Strobos und Spudis, 1960). Diese Wirkung kommt offenbar nicht durch direkten Einfluß des DPH auf das den Anfall hervorrufende Gewebe zustande, sondern einesteils durch Stabilisierung der nicht epileptogenen Neuronen, andererseits durch die Verstärkung hemmender Mechanismen im Gehirn, die außerhalb des Anfallsherdes liegen und die Anfallsausbreitung verhindern.

Die Substanz erhöht nicht nur die Schwelle für durch Elektrostimulation provozierte Anfälle (Stimulation des Gehirns durch niederfrequente Reize, 6/s), sondern bewirkt auch eine Erhöhung der Reizschwelle, wenn diese durch akute Hyponatriämie oder Anwendung von Cortison oder Thyroxin herabgesetzt wurde. DPH übt eine stabilisierende Wirkung auf alle Nervenmembranen aus, ohne, außer in toxischen Dosen, die normale Zellfunktion zu beeinträchtigen (Dam, 1972).

Esplin wies 1957 nach, daß DPH das posttetanische Potential der synaptischen Übertragung innerhalb des Rückenmarks und im Ganglion

stellatum der Katze reduziert. Unter posttetanischem Potential (PTP) versteht man die Vergrößerung der synaptischen Potentiale, die durch repetitive Aktivierung von präsynaptischen Axonmembranen zustandekommt.

Es wird vermutet, daß starke Aktivität eines Anfallsherdes im Gehirn ebenfalls zu einer Potenzierung führt, so daß Strukturen, die normalerweise nicht erregt werden, durch den Anfallsherd aktiviert werden und es zu einer plötzlichen Entladung aller Neuronen in diesem Gebiet kommt. Durch DPH wird die Ausbreitung dieser massiven Entladungen verhindert. Am Patienten kommt es nach Gabe von DPH zur vollständigen Unterdrückung der tonischen Phase bei tonisch-klonischen Anfällen mit gleichzeitigen EEG-Veränderungen. Im Anfallsintervall ruft DPH bei normaler Dosierung keine EEG-Veränderungen hervor.

b) Die Wirkung von DPH auf die Neuronenaktivität des Kleinhirns

1972 wiesen Julien und Halpern an Katzen durch extrazelluläre Ableitung eine Erhöhung der Entladungsfrequenz der Purkinjezellen und damit verstärkte Kleinhirnaktivität nach Applikation von DPH nach. Der Mechanismus, der zur Erhöhung der Purkinjezellentladungsrate führt, ist ebenso unbekannt wie der Mechanismus, über den das Kleinhirn eine hemmende Wirkung auf die Großhirnrinde ausübt. Im gleichen Jahr ergaben Versuche der o.g. Autoren an normalen Katzen und an Katzen, bei denen durch Penicillininjektionen in die Hirnrinde epileptische Anfälle provoziert wurden, daß die Applikation von DPH eine massive Erhöhung der Purkinjezellentladungsrate zur Folge hatte. Bei den Tieren, die durch Penicillingabe eine epileptiforme Aktivität entwickelten, sank nach DPH-Applikation die Anfallsaktivität, während sie nach Entfernung des Kleinhirns mit folgender DPH-Gabe zunahm, was darauf hinweist, daß das Kleinhirn bei der Entwicklung der antiepileptischen Wirkung eine wichtige Rolle spielt. Von einem direkten Einfluß des DPH auf die Purkinjezelle spricht auch Gabreels in seiner Dissertation (1970). Nach seinen Untersuchungen sind die Purkinjezellen unter DPH-Einfluß stoffwechselaktiver. Ver-

suche an Ratten, bei denen durch Bemegrid, eine chemische Verbindung mit krampferzeugender Wirkung, epileptische Anfälle provoziert wurden und die ca. 1oo mg/kg KG DPH erhielten, wurde ein starker antiepileptischer Effekt durch DPH erzeugt. Wurde die Dosis auf 15o-2oo mg/kg KG erhöht, so stellten sich toxische Veränderungen ein und die krampfhemmende Wirkung des DPH ließ nach. Bei Ratten, denen man das Kleinhirn entfernt hatte, war der Effekt von DPH sehr gering, woraus Gabreels schließt, daß DPH nur bei intaktem Kleinhirn wirkt und einen direkten Einfluß auf die Purkinjezelle hat.

c) Nebenwirkungen und Überdosierungserscheinungen

In der Literatur werden bei ca. 3o-35 % aller Patienten, die mit DPH behandelt wurden, Nebenwirkungen bzw. Zeichen der Intoxikation (s. Tabelle) beschrieben, wobei bei einer Intoxikation die cerebellare Symptomatik im Vordergrund steht (Beier et al.). Der Schritt von der optimalen therapeutischen zur toxischen Dosis ist interindividuell verschieden und kann sehr klein sein, so daß die angegebenen Normbereiche für therapeutisch wirksame und unter dem toxischen Serumspiegel liegenden Konzentrationen mit Vorsicht betrachtet werden müssen. Klinische Erfahrungen haben gezeigt, daß bei einigen Patienten, deren Serumspiegel im Normbereich lagen (15-2o mcg/ml), bereits Überdosierungserscheinungen auftraten, während andere Patienten mit Serumspiegelwerten im toxischen Bereich keinerlei Nebenwirkungen zeigten (Beier et al., 1978). Überdosierungserscheinungen treten nicht nur dann auf, wenn individuell zu hohe Dosen von DPH verabreicht werden, sie können auch auftreten, ohne daß die bisher gut tolerierte DPH-Dosis erhöht worden ist. Inappetenz, reduzierte Nahrungsaufnahme, wahrscheinlich allein schon Bettruhe, vermögen eine relative Überdosierung zu bewirken. Dreyer nahm an, daß interkurrierende Infekte und zusätzliche Medikamente die Verträglichkeit beeinflussen.

DPH toxicity[+]

Overdosage effects

Acute

- Central nervous system (cerebellar-vestibular, delirium)
- Gastric

Chronic

- Central nervous system
  - Cerebellar-vestibular
  - "Encephalopathy": increased seizures, EEG changes, mental changes
- Peripheral nervous system

Probable hypersensitivity. "Allergic" effects

Febrile responses with various dermatoses

Erythema multiforme, Stevens-Johnson syndrome

Lymphadenopathy. pseudolymphoma (?lymphoma)

Acute systemic collagen disorder reactions (lupus erythematosus)

Hepatitis

Certain blood dyscrasias (neutropenia, agranulocytosis, aplastic anemia)

Other effects

Megaloblastic anemia (folate deficiency)

Gum hyperplasia

Endocrine effects (role in toxicity unclear)

- Adrenal-cortical, pituitary
- Hirsutism (young females)

Hyperglycemia

Hypocalcemia and osteomalacia

[+] aus Glaser, G.H.: Diphenylhydantoin-Toxicity, in: Anti-epileptic Drugs, ed. by Woodbury, Penry, Schmidt. Raven Press, New York 1972

d) Die zentralnervösen Symptome der DPH-Intoxikation

Die zentralnervösen Symptome der DPH-Überdosierung lassen sich einteilen in 1.) EEG-Veränderungen, 2.) Psychopathologische Syndrome, 3.) cerebellär-vestibuläre Syndrome.

1) EEG-Veränderungen

Wie erwähnt, verändert DPH in normaler Dosierung das EEG von Gesunden nicht; bei schwerer DPH-Intoxikation kommt es nach Lesny zu Veränderungen in Form von langsamen Wellenmustern.

Daß Überdosierung von DPH auch krampfauslösend wirken kann, wurde tierexperimentell an Mäusen von Gruber et al. (zit. nach Uehlecke, 1959) beschrieben. Levy und Fenichel berichten unter Berufung auf EEG Untersuchungen über drei Fälle mit Enzephalopathie einschließlich psychopathologischer Symptomatik infolge DPH-Überdosierung mit paralleler Zunahme von Anfallshäufigkeit und dem Auftreten langsamer Wellen. Ebenso ist bekannt, daß sich Myokloniesyndrome bei Hydantoinschädigung im Bereich des Guillain-Mollaretschen Dreiecks, zwischen Nucleus ruber, Nucleus dentatus und Nucleus olivaris,manifestieren können (Gottwald, 1968).

2) Psychopathologisches Syndrom

Bewußtseinstrübung bei schweren Vergiftungen wurden von Theil et al. 1961 als prolongiertes Koma, Sopor und Somnolenz beschrieben, allerdings kann es auch zu Übervigilität, Agrypnie und Exzitation mit Bewegungsstürmen kommen. Kokenge, Kutt u. McDowell veröffentlichten einen Fall (1958) mit stuporösem Krankheitsbild, Desorientierung, Verwirrung und Delir. Lesny und Voita beschreiben bei zwei Kindern produktive psychot. Symptomatik mit Halluzinationen und katatoniformem Zustandsbild. Der von Gottwald (1968) veröffentlichte Fall zeigt schwere halluzinatorisch-paranoide Symptome i.S. eines Durchgangssyndroms mit diskreten Bewußtseinstrübungen.

3) Cerebello-vestibuläres Syndrom

Der Schwerpunkt dieser Arbeit liegt auf den morphologischen Aspekten der Kleinhirnschädigung nach DPH-Intoxikation. Es erscheint daher angebracht, auf die cerebello-vestibuläre Symptomatik und ihr morphologisches Substrat ausführlicher einzugehen.

Seit ca. 4o Jahren werden in der Weltliteratur Fälle von Patienten mit cerebellärer Symptomatik nach DPH-Therapie beschrieben. Merritt und Putnam beobachteten 1939 zum ersten Mal Ataxie, Tremor, Kopfschmerz und Doppelbilder bei Erwachsenen nach einer Tagesdosis von o,5-o,6 g DPH. Von Utterback wird 1958 der erste morphologische Befund eines Patienten mit DPH-Intoxikation beschrieben. Das histologische Bild der Kleinhirnatrophie gleicht dem seiner Ergebnisse nach experimentellen Untersuchungen, auf die im nächsten Abschnitt näher eingegangen wird.

1958 veröffentlichte Hoffmann die Fallbeschreibung und den histologischen Kleinhirnbefund einer Patientin, die seit ihrem 13. Lebensjahr an kurzen Schwindelattacken litt und 24 h vor ihrer Klinikeinweisung vier große Anfälle erlitt. Durch DPH-Medikation konnten weitere Anfälle verhindert werden, die Patientin kam nicht mehr zu Bewußtsein und verstarb am 17. Tag nach der stationären Aufnahme in der Klinik. Die ihr verabreichte DPH-Dosis lag bei 25o mg i.v. und 25o mg i.m. alle 4 h. Gleichzeitig wurden über vier Tage zu jeder i.m.-Injektion 65 mg Phenobarbital verabreicht. Nach vier Tagen wurde die Dosis von DPH und Phenobarbital reduziert, jedoch beim Wiederauftreten von Anfällen erneut eingesetzt. Die histologische Untersuchung des ZNS ergab neben Veränderungen der Basalganglien und geringeren Veränderungen im Hippocampusbereich einen fast vollständigen Schwund der Purkinjezellen im Kleinhirn. Nach Hofmanns Meinung war die Kleinhirnschädigung auf die DPH-Überdosierung zurückzuführen und nicht die Folge von O_2-Mangelzuständen, da bei der Patientin nur zweimal eine kurze Cyanose beobachtet worden war, die Anfälle weniger als 6o sec. dauerten, zum Teil nur fokaler Genese waren und nur selten von Atemstillständen von ca. 1o-2o sec. begleitet waren.

C. Haberland berichtete 1962 über drei Patienten mit Epilepsie und Kleinhirnsymptomatik, aufgetreten während der letzten Lebensjahre bei DPH-Therapie. Die histologische Untersuchung ergab in allen drei Fällen einen fast vollständigen Verlust der Purkinjezellen bei gleichzeitiger Wucherung der Bergmannschen Gliafasern und Rarefizierung der Körnerschicht. In der Pathogenese der Kleinhirnschäden spielten nach Meinung der Autorin zwei Faktoren eine Rolle: Hypoxie als Anfallsfolge bzw. Folge der durchgeführten Elektroschockbehandlung und toxische Wirkung der Phenytointherapie. Ein Zusammenwirken beider Faktoren wird von ihr als wahrscheinlich angesehen.

1965 wird von Kokenge et al. über ein 18-jähriges Mädchen berichtet, das seit dem 8. Lebensjahr unter fokalen Anfällen litt und über mehrere Jahre täglich 3oo mg DPH und 9o mg Phenobarbital erhielt. Ohne ärztliche Kontrolle kam es nach Zunahme der Anfallsfrequenz zu einer Höherdosierung der Medikation, und die Patientin erhielt von ihrer Familie einen Monat lang täglich ca. 1 g DPH und ca. 3oo mg Phenobarbital. Es kam zu einer massiv ausgeprägten cerebellären Symptomatik, die auch ein Jahr nach der Überdosierung noch so stark bestand, daß die Patientin nicht ohne Unterstützung gehen konnte. Kokenge et al. führten diesen irreversiblen Schaden vor allem auf die lange Dauer der Phenytoinüberdosierung zurück. Denn kurzzeitige hohe Dosierungen rufen meist reversible Kleinhirnstörungen hervor. Ein zweiter Faktor könnte nach Meinung der Autoren in der Verabfolgung mehrerer Medikamente, vor allem Phenobarbital, bestehen, die zu einer Akkumulation von unmetabolisiertem DPH führen.

Nach einem Bericht von Afifi und van Allen (1968) waren bei einer jungen Frau mit Grand-Mal Epilepsie eine Kleinhirnataxie und psychotische Symptome aufgetreten, die sich jedoch erst einige Monate nach Absetzen der Antiepilepticatherapie mit DPH und Einsetzen der Anfallsfreiheit entwickelten. Die bioptische Untersuchung des Kleinhirns zeigte einen Schwund der Purkinjezellen bei gleichzeitiger Rarefizierung der Körnerschicht. Aufgrund der Tatsache, daß sich die Kleinhirnsymptome erst einige Zeit nach Absetzen

des DPH entwickelten und die erhobenen Befunde daher nicht mit einer akuten Intoxikation zu vereinbaren seien, diskutieren Afifi und van Allen jedoch ein eigenes Syndrom von Epilepsie, Kleinhirnrindendegeneration und psychotischen Episoden. Dreyer erwähnt 1969 fünf Fälle, von denen es sich bei zweien sicher um einen cerebellären Dauerschaden infolge DPH-Intoxikation handelt. Der dritte Fall wird als Kleinhirndefektzustand nach hoher Phenytoinmedikation in Kombination mit Barbitursäure. beschrieben. Im vierten Fall konnte nicht klar entschieden werden, ob die nach Abklingen der akuten cerebellären Intoxikationserscheinungen noch bestehende Restsymptomatik auf einen Defekt infolge DPH-Intoxikation zurückzuführen war. Im fünften Fall, bei dem der Sektionsbefund eine Cyste im Bereich der Cisterna cerebello medullaris und eine Kleinhirnatrophie vom Purkinjezelltyp ergab, wurde die cerebelläre Symptomatik auf einen perinatalen Kleinhirnschaden bei gleichzeitig bestehender DPH-Überempfindlichkeit zurückgeführt. Höglmeier und Wenzel beschrieben 1969 einen cerebellären Dauerschaden bei einer epileptischen Patientin, die über ca. vier Wochen mit einer Kombination von 3x1 Tbl. Zentropil und 3x1 Tbl. Ospolot behandelt worden war. Nach schrittweiser Reduktion dieser Medikation bildeten sich diese cerebellären Störungen nur teilweise zurück. Selbst ein Jahr nach Absetzen der Medikamente bestand immer noch eine Ataxie der unteren Gliedmaßen, skandierende Sprache und Schreibstörungen. Von Logan und Freeman sind seit 1969 vier Fälle bekannt, die neben einem erhöhten DPH-Serumspiegel die klinische Symptomatik einer DPH-Intoxikation boten, die jedoch nach Reduktion der Medikamentendosis deutlich zurückging. Sie fanden dabei heraus, daß eine Vergiftungssymptomatik schon bei normaler bzw. ehemals tolerierter Dosierung eintreten kann, daß eine neurologische Begleiterkrankung die Manifestation einer Intoxikation verschleiern und besonders bei Kindern u.U. eine DPH-Intoxikation klinisch unentdeckt bleiben kann.

Selhorst, Kaufmann und Horwitz führten 1972 klinische Beobachtungen an zwei Patienten durch, die über 18 Monate und länger Phenytoin in toxischer Dosis erhielten und neben einer peripheren

Neuropathie eine irreversible Kleinhirnschädigung bei gleichzeitig pneumenzephalographisch nachgewiesener Kleinhirnatrophie entwickelten. Die Kleinhirnatrophie wird von ihnen auf die DPH-Medikation zurückgeführt, da bei dem ersten Patienten eine degenerative Erkrankung wegen des persistierenden und nicht progredienten Verlaufs unmöglich erscheint und bei dem anderen Patienten die cerebelläre Symptomatik gleichzeitig mit der Einnahme der hohen Dosis von 600 mg/die über längere Zeit eintrat.

Von Meienberg und Bajc wird 1975 über eine 34-jährige Patientin mit Anfallsleiden berichtet, die nach gleichzeitiger Therapie von DPH und Phenobarbital neben einer motorischen Polyneuropathie gleichzeitig eine Kleinhirnsymptomatik bot, die auch ein Jahr nach der Umstellung der Therapie unverändert weiterbestand. Auch sie weisen darauf hin, daß bei gleichzeitiger Phenobarbitalgabe der Metabolismus von DPH in der Leber gehemmt wird und daher besonders bei Kombinationstherapie der Epilepsie Serumspiegelbestimmungen unentbehrlich seien.

Bei der morphologischen Untersuchung des Kleinhirns einer 78-jährigen Patientin, die über 20 Jahre mit Phenytoin behandelt worden war und bei der sich seit einigen Jahren ein progredientes cerebellares Krankheitsbild entwickelt hatte, fanden Ghatak et al. eine diffuse Purkinjezellatrophie. Da sie sonst keine weiteren pathologischen Befunde im ZNS erheben konnten, schreiben sie diesen isolierten Kleinhirnbefund einer Schädigung nach Langzeittherapie mit Phenhydan zu.

Bei einem 3 1/2-jährigen Patienten von Moriwaki et al. (1975), der an einer Tay - Sachs Erkrankung mit gleichzeitigem Anfallsleiden erkrankt war und demzufolge eine DPH-Therapie erhielt, fanden sich neben den für die Grunderkrankungen typischen Veränderungen ischämische Veränderungen im Kleinhirn, die von den Autoren zum einen als Folge des Anfalleidens, zum anderen jedoch als Folge der antikonvulsiven Therapie angesehen werden. Unseres Erachtens ist diese Interpretation sehr gewagt, wenn man berücksichtigt, daß im Rahmen der Tay - Sachs Erkrankung das Kleinhirn bzw. die Purkinjezellen stark befallen werden.

In einer klinischen Untersuchung von Iivanhainen et al. (1977) werden die Ergebnisse einer Untersuchung über die Beziehung zwischen der Serumkonzentration des Phenytoins, der pneumenzephalographischen Messung, speziell der cerebellaren Atrophie und verschiedener anderen klinischen Variablen, statistisch analysiert. Insgesamt wurden 131 DPH-behandelte Patienten untersucht, bei denen retrospektiv in 56 % eine Phenytoinvergiftung diagnostiziert wurde. Von ihnen zeigten 18 Patienten eine bleibende Bewegungsstörung, die in zeitlicher Beziehung zu hohen Phenytoinserumspiegeln steht. Bei den 18 Patienten war das Ausmaß der Hirnatrophie im Bereich der hinteren Schädelgrube am deutlichsten ausgeprägt. Die Häufigkeit der cerebellären oder Hirnstammatrophie bei den untersuchten Patienten war mit 28 % genauso groß wie bei den retardierten Anfallskranken ohne Phenytointherapie. Aufgrund der Tatsache, daß die Phenytoinspiegel im Serum signifikant mit der Höhe des vierten Ventrikels korrelieren, vermuten die Autoren, daß eine Überdosis von Phenytoin, eine spezielle Erkrankung des Kleinhirns oder eine Kombination aus beidem die Ursache für die cerebelläre Beteiligung oder Atrophie darstellen. Daraus folgt, daß hirngeschädigte, geistig retardierte Anfallskranke ungewöhnlich empfindlich gegenüber den Nebenwirkungen des Phenytoins zu sein scheinen.

Die jüngste uns bekannte morphologische Untersuchung zu diesem Thema stammt von Rapport und Shaw (1977), die über eine Kleinhirndegeneration einer 47-jährigen Patientin berichten, die wegen einer Meningealtuberkulose mit INH und prophylaktisch mit 3oo mg DPH behandelt wurde. Epileptische Anfälle waren bei der Patientin niemals aufgetreten. Sie verstarb sechs Wochen nach Therapiebeginn. Die feingewebliche Kleinhirnuntersuchung ergab einen diffusen Verlust der Purkinje- und Körnerzellen. Nach Meinung von Rapport und Shaw handelt es sich in diesem Fall um einen DPH-bedingten Kleinhirnschaden. Die DPH-Intoxikation sei durch gleichzeitige Gabe von INH, die möglicherweise den DPH-Serumspiegel erhöht habe, verstärkt worden. Da jedoch bei der Patientin eine chronische tuberkulöse Leptomeningitis mit Kleinhirnbefall vorgelegen hatte, erscheint die Interpretation der

beiden Autoren (die Kleinhirnveränderungen seien auf DPH zurückzuführen) nicht mit Sicherheit belegt, da Purkinjezellausfälle und sonstige degenerative Erscheinungen im Rahmen einer cerebellären chronischen Leptomeningitis keine Seltenheit sind.

Erwähnenswert erscheinen uns zuletzt noch der klinische Bericht über zwei Patienten mit röntgenologisch gesicherter Kleinhirnatrophie infolge chronischer DPH-Überdosierung von Heim und Morgner (1977). Beide Patienten hatten über mehrere Jahre 0,5 g Phenytoin täglich eingenommen und in den letzten Monaten (keine genaue Zeitangabe) eine cerebelläre Symptomatik entwickelt. Pneumencephalographisch bzw. pneumocisternotomographisch diagnostizierten sie einen hochgradigen Substanzverlust im Kleinhirnbereich. Neben exakten neurologischen Kontrolluntersuchungen fordern die Autoren, eine Tagesmaximaldosis von 0,3 g Phenytoin bei Langzeittherapie nicht zu überschreiten.

\+
\+ \+

Allen diesen Ergebnissen widersprechen die Untersuchungsresultate von M. Dam (1972), der die Kleinhirne von 32 Patienten mit Epilepsie mit einem Durchschnittsalter von 55 Jahren untersuchte. Bis auf zwei Patienten litten alle mehr als 10 Jahre lang unter epileptischen Krampfanfällen und erhielten orale DPH-Medikation. Als Kontrolle dienten die Kleinhirne von Patienten, bei denen keine ZNS-Erkrankung bekannt war. Um seine Untersuchungen zu objektivieren, zählte Dam die Purkinjezellen in 7x9 $/u^2$ großen Schnitten der Kleinhirnrinde aus und kam zu folgendem Ergebnis: Bei 6 Patienten mit starken epileptischen Anfällen lag die Anzahl der Purkinjezellen niedriger als bei den Kontrollpersonen. Bei den Patienten mit weniger häufig und unregelmäßig auftretenden epileptischen Anfällen lag die Zellzahl im Normbereich. Von 11 Patienten, die eine hohe Dosis DPH erhalten hatten, hatten 7 eine niedrigere Purkinjezellzahl als die Kontrollpersonen, vier von diesen sieben jedoch häufiger auftretende Anfälle. 18 Patienten,

die mit einer niedrigen DPH-Dosis von 1-5 mg/kg behandelt worden waren, hatten Purkinjezellzahlen im Normbereich. Daraus folgert Dam, daß die Zellschädigung eher auf die Epilepsie als auf die starke DPH-Medikation zurückzuführen ist und daß eine DPH-Überdosierung nur dann zu Kleinhirnschäden führt, wenn im Rahmen der Intoxikation komatöse Zustände mit Hypoxie auftreten (s. auch unten, 'Experimentelle Untersuchungen').

IV. Experimentelle Untersuchungen

Die ersten tierexperimentellen Untersuchungen zu diesem Thema wurden 1958 von Utterback durchgeführt, der Katzen eine DPH-Dosis von 8 mg/kg KG verabreichte und so bei ihnen eine cerebelläre Symptomatik hervorrief. Die histologische Untersuchung zeigte einen Verlust der Purkinjezellen und bei höherer Dosierung zusätzlich eine Zerstörung der Körnerschicht.

1965 berichteten Kokenge et al. über Untersuchungen an Ratten und Katzen, die verschiedene Dosierungen von DPH erhielten und nach unterschiedlich langer Zeit der Medikation getötet wurden. Eine gleichzeitig durchgeführte DPH-Konzentrationsbestimmung in verschiedenen Geweben des ZNS ergab, daß die DPH-Konzentration sowohl bei Ratten als auch bei Katzen im Kleinhirn höher lag als in den Großhirnhemisphären. Die stärksten histologischen Veränderungen wurden bei Tieren gefunden, die längere Zeit mit hohen DPH-Mengen behandelt worden waren. Bei ihnen kam es zu einem ausgedehnten Verlust der Purkinjezellen, Ödem im Stratum der Bergmannschen Glia, Schrumpfung und Hyperchromasie der restlichen Purkinjezellen. Kokenge et al. folgern daraus, daß vor allem die Zeitdauer einer hohen DPH-Gewebskonzentration für die zellulären Schäden von Bedeutung ist.

Die ersten elektronenmikroskopischen Untersuchungen zu diesem Problem wurden 1967 von Snider und del Cerro vorgelegt. Albinoratten erhielten 1o Wochen lang hohe DPH-Dosen. Lichtmikroskopische Untersuchungen des Kleinhirns ergaben eine Verminderung und Schrumpfung der Purkinjezellen. Elektronenoptisch wurden sogenannte MCB (Membranous Cytoplasmic Bodies) beobachtet, die in allen drei Schichten der Kleinhirnrinde vorkamen, vor allem aber in den Purkinjezelldendriten und den nahegelegenen Gliafortsätzen zu finden waren. Hierbei handelt es sich um runde oder elliptische Gebilde von ca. 3 µ Durchmesser, die aus mehreren Schichten paariger Membranen bestehen, die sich spiralig aufrollen. Diese Veränderungen ähneln sehr den ultrastrukturellen Befunden bei der infantilen Form der 'amaurotischen Idiotie'.
197o untersuchten Miyagishi et al. die Kleinhirne von akut, subakut und chronisch DPH-intoxierten Ratten. Die Autoren fanden in den Axonen der Körnerzellschicht ungewöhnliche Gebilde in Form von Vacuolen, Tubuli und Honigwabenstrukturen und schlossen

daraus, daß sich aus den durch die DPH-Intoxikation resultierenden Stoffwechselschäden über das Stadium der vacuolären und tubulären Veränderungen zwei verschiedene Formen von sogenannten Honigwabenstrukturen in der Körnerzellschicht entwickelten. In seiner Dissertation beschrieb Gabreels 1971 die Ergebnisse seiner histologischen, enzymhistochemischen und elektronenoptischen Untersuchungen an Ratten, denen man DPH in einer Dosierung von 150-200 mg/kg KG verabreicht hatte. Bei den Tieren, die DPH länger als 20 Tage erhalten hatten, fand man im Kleinhirn Chromatolyse, Schwellung und Vakuolisierung der Purkinjezellen, jedoch keine Abnahme der Purkinjezellzahl. Lediglich durch das begleitende Ödem schien die Zellzahl vermindert. Die Erscheinungen waren reversibel. Von allen Zellen des ZNS zeigte die Purkinjezelle im in-vitro Versuch eine verminderte saure-Phosphataseaktivität, woraus der Autor schloß, daß das DPH an der Purkinjezelle selbst angreift. Die vom sechsten Tag der DPH-Medikation an elektronenoptisch nachweisbaren nebeneinandergelagerten Zisternen, die sich offenbar aus dem endoplasmatischen Retikulum entwickelten, sind möglicherweise als Zeichen erhöhter Stoffwechselaktivität der Purkinjezellen zu werten. Nach Absetzen der Therapie bildeten sich diese Veränderungen ebenfalls zurück.

Diesen Beobachtungen stehen wiederum die Ergebnisse der Untersuchungen von Dam (1972) entgegen. Er versuchte anhand quantitativer Untersuchungen der Kleinhirne von Schweinen, Ratten und Affen nachzuweisen, daß die Anzahl der Purkinjezellen behandelter und unbehandelter Tiere in der normalen Variationsbreite lag. Auch elektronenoptische Untersuchungen ließen keinen Unterschied zwischen behandelten und unbehandelten Tieren erkennen. Die von Snider und del Cerro veröffentlichten Ergebnisse führte Dam auf eine Sekundärerscheinung infolge Sauerstoffmangels zurück, da deren Untersuchungen meist an Tieren durchgeführt worden waren, die eine höhere DPH-Dosis erhalten hatten und vor ihrem Tod in einen komatösen Zustand geraten waren, der einen O_2-Mangel und somit die morphologischen Veränderungen im Kleinhirn hervorgerufen haben soll.

Einen vorläufigen Bericht über ultrastrukturelle Befunde bei DPH-behandelten Ratten gaben Alcala et al. (1978). Sie untersuchten die Kleinhirne von drei Ratten, die über verschieden lange Zeiträume unterschiedliche Dosierungen von DPH erhielten und während der gesamten Therapiezeit keine neurologische Symptomatik boten. Die lichtmikroskopischen Befunde zeigten lediglich bei einer Ratte geringgradige Purkinjezellverluste. Bei den ultrastrukturellen Untersuchungen fanden sie geschwollene Mitochondrien mit zerrissenen Cristae und eine wirbelartige Anordnung des endoplasmatischen Reticulums. Zusätzlich wurden bei einer Ratte zahlreiche Lipofuszingranula und 'scattered dendritic spines with swollen terminals' festgestellt.

V. Eigene Beobachtungen[+]

Fall I: G.D.; , geb. 5.7.34, gest. 28.1o.75
Familienanamnese: Der 39-jährige Patient ist das 3. Kind von insgesamt vier Geschwistern, die alle gesund sind. Die Mutter ist 1946 verstorben, Todesursache unbekannt.

Eigenanamnese: Nach Angaben des 77-jährigen Vaters sei die frühkindliche Entwicklung des Sohnes unauffällig gewesen, er habe rechtzeitig laufen und sprechen gelernt und sei bisher niemals ernsthaft krank gewesen. Er habe von Anfang an die Hilfsschule besucht, die er jedoch nicht abschloß. Bisher sei er als landwirtschaftlicher Arbeiter beschäftigt gewesen, konnte immer gut arbeiten und habe stets ein umgängliches Wesen gezeigt. Seit 1966, nachdem er bei einem Bauer gearbeitet hatte, der ihm angeblich stark zugesetzt habe und ihn zeitweise sogar verprügelt habe, seien bei dem damals 32-jährigen Anfälle aufgetreten, bei denen er umfalle und von nichts wisse. Seit 197o mache sich eine starke Wesensänderung bemerkbar, der Patient reagiere kaum auf seine Umwelt, arbeite fast nicht mehr und liefe häufig grundlos fort; er komme aber von alleine wieder.

Spezielle Anamnese: Der Patient wird am 23.3.71 im Westfälischen Krankenhaus Gütersloh stationär aufgenommen, da Betreuung und Pflege durch den Vater nicht mehr möglich sind.

Aufnahmebefund: Bei der körperlichen internistischen und neurologischen Untersuchung wird kein pathologischer Befund erhoben. Die laborchemischen Untersuchungen von Blut und Urin liegen im Normbereich. Im EKG leichte Störungen der Erregungsrückbildung. EEG: Leichte bis mittelschwere Allgemeinveränderung, kein sicherer Herdbefund. Bereits in Ruhe Dysrhythmie, aber keine typischen Krampfpotentiale.

Psychischer Befund: Der Patient wirkt bei der Aufnahme freundlich, lächelt auf Ansprache vor sich hin, reagiert jedoch nur mit unverständlichen Lauten. Eine Verständigung ist daher mit dem Patienten nicht möglich.

Diagnose: Hirnorganisches Anfallsleiden, Schwachsinn.

Therapie: 23.3.-9.11. 2x1 Tbl. Mylepsin
ab 9.11. 3x1 Tbl. Mylepsin
2x1 Tbl. Phenhydan
1x1 Tbl. Phenhydan ret.
ab Juni 72 zusätzlich: 5o mg Megaphen
3x5o mg Psyquil

+ An dieser Stelle möchten wir uns für die Überlassung der Krankenunterlagen bedanken bei Herrn Prof. Dr. Th. Winkler, Direktor des Westfälischen Krankenhauses, Gütersloh, sowie bei Herrn Dr. Haedtke, Leitender Arzt des Westfälischen Krankenhauses Warstein. Den Sektionsbefund überließ uns freundlicherweise Herr Prof. Dr. E. Grundmann, Direktor des Pathologischen Instituts der Universität Münster.

Verlauf: Der Patient lebt sich schnell in seine neue Umgebung ein, zeigt jedoch aggressives Verhalten gegenüber seinen Mitpatienten. Im Abstand von mehreren Tagen Auftreten von großen und kleinen Anfällen, zum Teil mit Einnässen und Einkoten. Der Patient ist zu keiner Beschäftigung zu bringen, es ist kein Kontakt mit ihm herzustellen. Er ist nur zu einem gewissen Grade imstande, sich selbst zu versorgen (Ankleiden, Essen) und ist in allen Verrichtungen ausgesprochen langsam. Am 22.12.71 erfolgt die Verlegung ins Altersheim Lippborg mit der Diagnose: cerebraler Abbau bei Epilepsie. Am 1o.3.73 erneut stationäre Aufnahme im Westfälischen Krankenhaus Gütersloh: Verschlechterung des Zustandes, Patient macht pflegerisch mehr Arbeit, kann sich überhaupt nicht mehr selbst versorgen, ist fast kontaktunfähig, näßt nachts ein. Epileptische Anfälle werden keine beobachtet.

1974: zur Zeit anfallsfrei, psychisches Verhalten wechselt zwischen Antriebshemmung und Antriebsüberschuß mit Neigung zu Tätlichkeiten. Beschäftigungstherapeutisch ist der Patient nicht angehbar, macht jedoch zur Zeit keine größeren pflegerischen Probleme. Reduktion der Psychopharmaka-Dosis auf 25 mg Atosil und 25 mg Neurocil 2x täglich.

1975: Zustand unverändert, im EEG weiterhin mäßige bis schwere unspezifische Veränderungen. Am 9.6. Sturz gegen einen Heizkörper, linksparietale Platzwunde, Röntgenaufnahme des Schädels unauffällig, neurologisch unauffällig.

14 Tage vor seinem Tod wurde eine erhöhte Fallneigung festgestellt, die jedoch nicht näher differenziert wurde. Außerdem fiel eine vermehrte Müdigkeit bei dem Patienten auf. Zwei Tage vor dem Tod wurden vom behandelnden Stationsarzt Spontannystagmus und Ataxie beobachtet. Am 28.1o.75 nach der Aufnahme auf der Intensivstation Tod durch Herz-Kreislaufversagen.
Die oben angegebene Antiepilepticamedikation wurde bis zwei Tage vor seinem Tod beibehalten.

Sektionsbefund (SN 318/75):

Körpersektion:

Allgemeine Abzehrung. 2 cm frische Hautabschürfung an der Stirn medial, Brillenhämatom links. Akute katarrhalische eitrige Tracheobronchitis, konfluierende lobuläre Pneumonie in beiden Lungen, Lungenödem, ausgedehnte Pleuraverwachsungen über dem Mittel- und Unterlappen der rechten Lunge. Tuberkulöser Kalkherd über dem rechten Lungenlappen, chronisch verkäsende Tuberkulose der bifurkalen Lymphknoten, schlaffe Dilatation beider Herzkammern, Atrophie des Herzens, massive Myokardlipofuszinose, disseminierte subendokardiale Herzmuskelschwielen. Schwere Lipofuszinose der Leber, disseminierte bis grobtropfige Leberverfettung. Entzündliche Milzlockerung, balkige Hypertrophie der Harnblasenschleimhaut.

Gehirnsektion:

Makroskopischer Befund: Formolfixiertes Gehirn. Leichte Trübung der weichen Häute über Konvexität und Basis, normaler Verlauf

der basalen Gefäße, keine skleratheromatösen Veränderungen. Regelrecht angelegtes Windungsrelief, keine Volumenvermehrung, keine umschriebenen Atrophien. Kein Anhalt für Massenverschiebung, ebenso kein Anhalt für das Vorliegen irgendwelcher traumatischer Alterationen. Hirnstamm regelrecht, Kleinhirnhemisphären seitengleich.
Bei der Zerlegung des Gehirns in Frontalscheiben finden sich überall makroskopisch regelrechte Verhältnisse.

Mikroskopischer Befund: Untersucht wurden Schnittpräparate aus allen Regionen von Großhirn, Kleinhirn und Hirnstamm. Einbettung in Celloidin und Paraffin. Färbungen nach Nissl, van Gieson, mit Hämatoxylin-Eosin, Silberimprägnation nach Bodian, Astrogliafaserfärbung nach Holzer.
Im Großhirn und Hirnstamm regelrechte feingewebliche Verhältnisse. Im Bereich des Kleinhirns kombinierte Degeneration der Purkinje- und Körnerzellschicht in diffuser Ausbreitung (s. Abb. 1-3). In Silberpräparaten deutliche Torpedobildung der Purkinjezellaxone, erkennbar auch an einzelnen Purkinjezellen zwischen unauffälligen Neuronen. In Holzerpräparaten deutliche astrocytäre Reaktion im Marklager der Kleinhirnwindungen. Keine entzündlichen oder akut-reaktiven Veränderungen.

Zusammenfassung: Chronische kombinierte Degeneration von Purkinje- und Körnerzellen des Kleinhirns bei cerebralem Anfallsleiden und langjähriger Behandlung mit Hydantoin. Die Veränderungen entsprechen in Art und Ausbreitung nicht denen hypoxischer Genese, sondern eher Läsionen toxischer Herkunft.

Elektronenoptische Untersuchung:

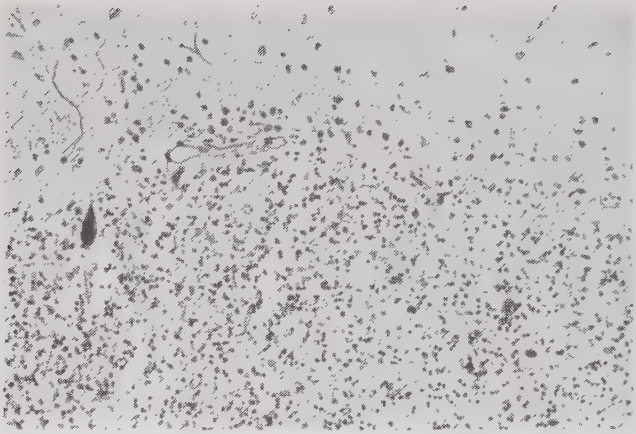
Material und Methode: Aus dem formolfixierten Material wurden kleine Stücke der Kleinhirnrinde entnommen, in Saccharose gewässert und nach der üblichen Entwässerung in einer Alkohol- resp. Acetonreihe in Durcupan (Araldite) eingebettet.
Anfertigung von Semidünnschnitten an einem LKB-Ultratom (1 µ Dicke), die mit Methylenblau angefärbt werden. Mit dem Lichtmikroskop können hiervor Areale ausgesucht werden, die sich für die elektronenoptische Untersuchung besonders gut eignen. Für die Ultradünnschnitte werden vorwiegend Gebiete gewählt, die noch erhaltene Purkinjezellen zeigen.
Die elektronenoptische Untersuchung wurde an einem Zeiss-Elektronenmikroskop EM 10 durchgeführt.
Befund (Abb. 4, 5): Das Material weist schwere autolytische Veränderungen auf. Es gelingt jedoch, in zahlreichen Purkinjezellen noch Reste der Zellorganellen zu identifizieren, insbesondere zahlreiche geschwollene Mitochondrien. Im Cytoplasma ist das Vorliegen zahlreicher Strukturen mit geschichtetem Aufbau nach Art von parallel aufgelagerten Membranen sichtbar. Ihre Herkunft ist nicht genau zu bestimmen, gelegentlich hat man den Eindruck, es könnte sich um degenerierte Mitochondrien oder proliferierte Cisternen des endoplasmatischen Retikulums handeln. Dazwischen sind vereinzelt feingranuläre Lipidkörper zu erkennen.

a)

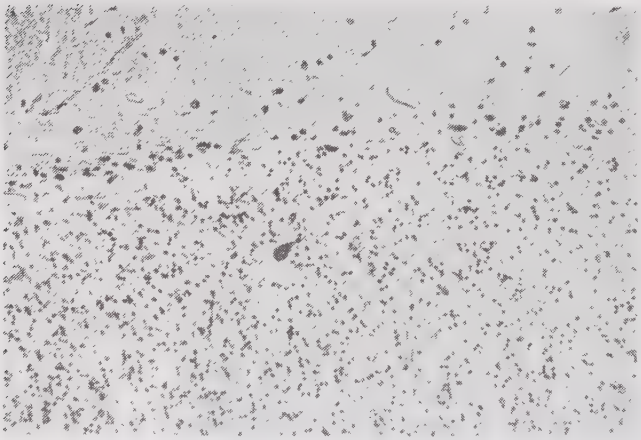
b)

Abb. 1 a und b: Fall I

Ausgedehnter Purkinjezellausfall im Bereich der Kleinhirnwindungen bei erhaltener Körnerschicht. Leichte Zellvermehrung in der Molekularschicht.
Celloidin, Nissl; 4o:1



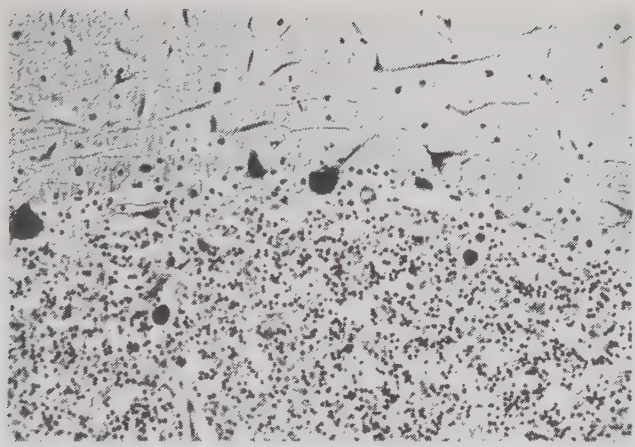
a)



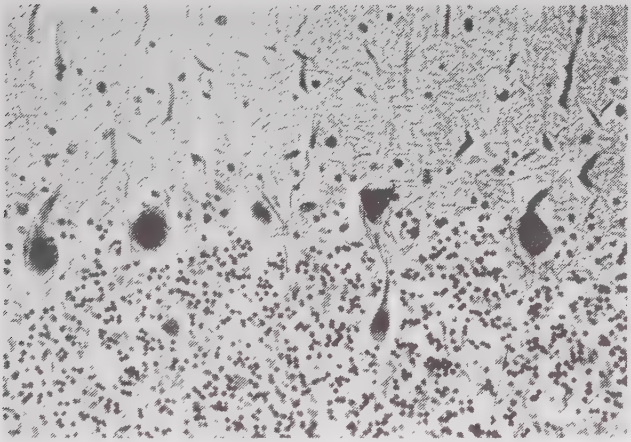
b)

Abb. 2 a und b: Fall I

Die Purkinjezellen sind in diesem Bereich fast vollständig geschwunden, die Körnerschicht ist rarefiziert. Lediglich die Dendriten einiger Purkinjezellen sind noch erhalten. Man erkennt auch einzelne Torpedobildungen der Purkinjezellaxone. Paraffin, Silberimprägnation nach Bodian; 64:1



a)



b)

Abb. 3 a: Fall I

Die noch erhaltenen Purkinjezellen sind geschwollen. Von den geschwundenen Purkinjezellen sind nur noch einzelne 'Torpedos' (Axonreste) erkennbar. Rarefizierung der Körnerschicht.
Paraffin, Silberimprägnation nach Bodian; 64:1

Abb. 3 b: Fall I

Beginnende Degeneration einer Purkinjezelle mit Torpedobildung. Daneben 'Zellkugel' einer geschrumpften Purkinjezelle sowie mehrere geschwollene Neuronen.
Paraffin, Silberimprägnation nach Bodian; 81:1

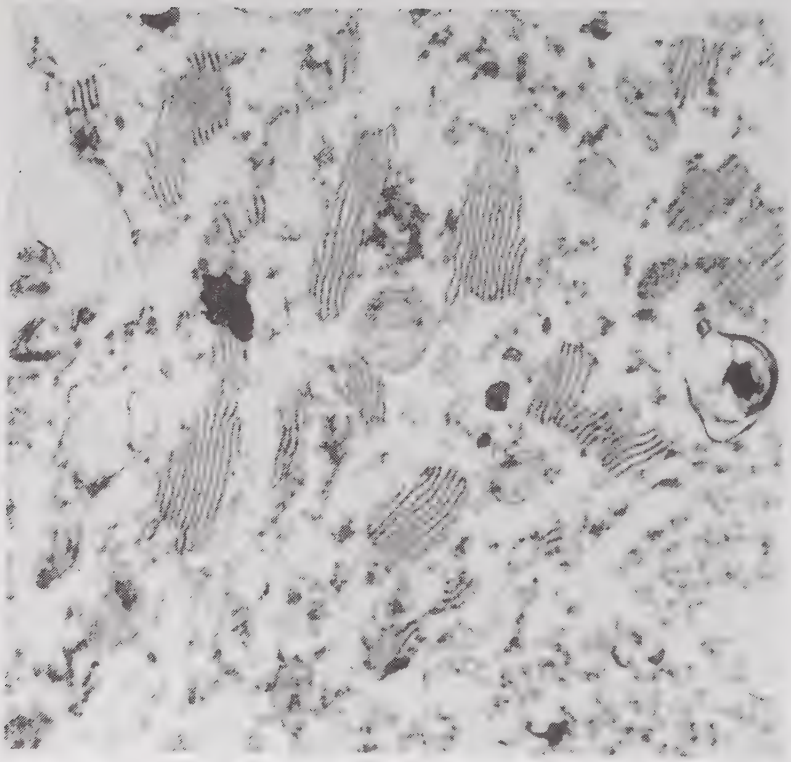


Abb. 4: Fall I

Man erkennt im Cytoplasma einer zugrundegegangenen Purkinjezelle massenhaft Strukturen, die aus parallelliegenden Membranen bestehen. Dazwischen rundliche Körper, bei denen es sich möglicherweise um zugrundegehende Mitochondrien handelt.

Orig. Vergr. 12.3oo

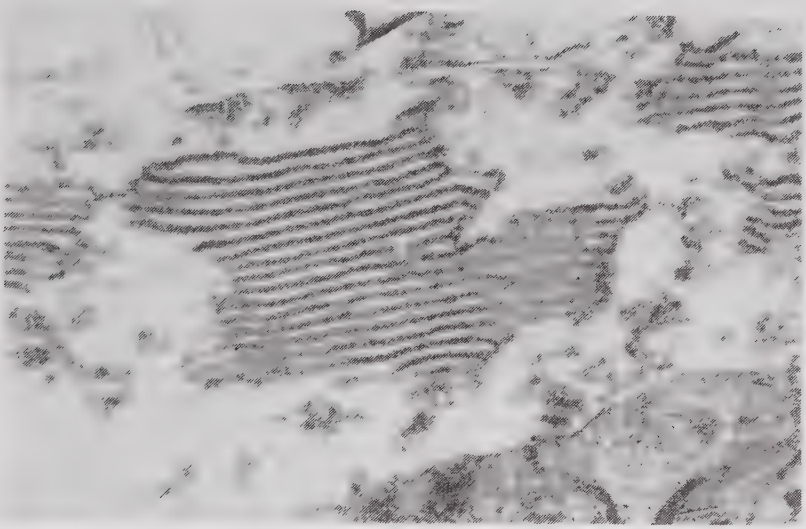


Abb. 5: Fall I

Bei stärkerer Vergrößerung ist die Struktur der membranösen Gebilde noch deutlicher zu erkennen. Sichere Hinweise auf ihre Genese sind jedoch nicht zu entnehmen.

Orig. Vergr. 24.5oo

Fall II:[+] E.M., , geb. 22.12.19, gest. 31.8.78
Familienanamnese: Die Eltern und zwei jüngere Brüder der Patientin leben noch und sind gesund, in der Familie sind bis auf 'Schüttelkrämpfe' eines Onkels, die nicht näher beschrieben werden, keine neurologischen Erkrankungen bekannt. 1948 Geburt eines gesunden Sohnes, der allerdings mit 17 Jahren an Atemlähmung (Virusgrippe) verstorben ist.

Eigenanamnese: Kinderkrankheiten Masern, Grippe, mit 25 Jahren Typhus. 1949 Appendektomie, 1964 Unterleibstotaloperation. 1972 Entfernung einer Fettgeschwulst am linken Schulterblatt.

Spezielle Anamnese: Die Patientin erlitt 1971 einen Schädelbasisbruch nach Sturz von der Kellertreppe aus unbekannter Ursache. Nach Angaben des Ehemannes wurde von ihm bereits in der Zeit vor dem Ereignis häufiger bei seiner Frau eine leichte Gangunsicherheit beobachtet. Sie habe nach dem Sturz einen ganzen Tag bewußtlos im Keller gelegen, sei dann im Krankenhaus Altenkirchen erst nach mehreren Tagen wach geworden und dort mehrere Wochen in stationärer Behandlung gewesen. Ein paar Monate später sei eine operative Korrektur eines Schädelknochens wegen falscher Lage durchgeführt worden. Seit dem Fall bestünde Taubheit auf dem rechten und Schwerhörigkeit auf dem linken Ohr sowie eine Fallneigung. Sie stürze häufig vor allem auf die linke Seite, sei aber niemals bewußtlos, könne sich sofort wieder aufrichten und auch an den Sturz erinnern. 1977 seien zum ersten Mal einschießende Zuckungen am ganzen Körper sowie in beiden Händen aufgetreten. Besonders morgens ließe sie häufig Gegenstände aus der Hand fallen. Über generalisierte Krämpfe mit Bewußtseinsverlust werden vom Ehemann der Patientin keine Angaben gemacht. Der aufgesuchte Nervenarzt diagnostizierte ein Anfallsleiden und stellte die Patientin auf Zentropil ein (Dosierung leider unbekannt). Angeblich vertrug die Patientin das Medikament nicht und bekam Gallenbeschwerden. Unter der Therapie kam es nicht zu einer Besserung des Zustandes. Anfang 1978 zunehmende Verschlechterung mit Unsicherheit und Zittern in beiden Händen, Kopfsausen und 'Knirschen' im Hinterkopf. Erneuter Sturz von der Kellertreppe, die Füße seien der Patientin einfach weggeknickt, sie sei jedoch weder schwindlig noch bewußtlos gewesen. Nach mehrtägiger Beobachtung im Krankenhaus Altenkirchen erfolgt die Überweisung durch den Hausarzt ins Krankenhaus Waldbreitbach, da nach Angaben des Ehemannes die Patientin nicht mehr alleine zu Hause bleiben konnte.

[+] Sehr zu Dank verpflichtet sind wir: Herrn Dr. E. Middendorf, Chefarzt des St. Antonius-Krankenhauses Waldbreitbach sowie Herrn Dr. Hilgenstock, Leitender Arzt der Neurologischen Abteilung der Landesnervenklinik Andernach, für die Überlassung der klinischen Unterlagen und die EEG-Kurven sowie Herrn Prof. Dr.med. H. Lüchtrath, Koblenz, für die Überlassung des Ganzkörpersektionsbefundes.

Aufnahmebefund:

Internistisch-neurologisch: Bis auf einen ca. walnußgroßen, gut verschieblichen Tumor über dem Schildknorpel und Narben in der Zungenschleimhaut ist die internistische Untersuchung unauffällig. Gewicht 56,3 kg, Größe 1,53 m.
Bei der neurologischen Untersuchung fand sich eine rechtsbetonte Schwerhörigkeit, Dysdiadochokinese beidseits, Intentionstremor beider Hände sowie eine leichte Kraftminderung aller Extremitäten. Der Reflexstatus war unauffällig.
Psychischer Befund: Die äußerlich vorgealtert wirkende Patientin ist bewußtseinsklar, gut orientiert zu Ort und Person, weist allerdings mnestische Störungen bezüglich länger zurückliegender Ereignisse auf. Leichte Euphorie. Während der Exploration kurzzeitiges Zucken im Gesicht und rechten Arm, das der Patientin selbst nicht auffällt.
Laborchemische Untersuchungen: BSG 13/31, Erys 3,2 Mill., Hb 1o,8 g%, sonst keine pathologischen Werte.
EEG: unregelmäßiger Alpharhythmus, bilateral symmetrisches Auftreten von Krampfwellen in Form von 1-2/s spike-wave Komplexen.
Es wurde die Diagnose Pyknolepsie gestellt und folgende Therapie angewandt:

	Zentropil	Petnidan
19.1.	1x1 Tbl. + 1 Amp. i.m.	1x2 Tbl.
2o.1.	3x1 Tbl. + 1 Amp. i.v.	3x2 Tbl.
21.1.	3x2 Tbl.	3x2 Tbl.
22.1.	3x2 Tbl.	3x2 Tbl.
23.1.	2-1-1 Tbl.	2-1-1 Tbl.
24. -28.1.	3x1 Tbl.	3x1 Tbl.
28.1.-1.2.	4x1 Tbl.	4x1 Tbl.
ab 2.2.	3x1 Tbl.	3x1 Tbl.

Verlauf: Am dritten Tag nach der stationären Aufnahme (nach Absetzen der bisherigen Medikation, Dosierung leider unbekannt) wird bei Frau M. ein generalisierter tonisch-klonischer Krampfanfall mit Zungenbiß und Einnässen beobachtet sowie Absencen mit einer Frequenz bis zu 4/min. Im weiteren Verlauf kam es bei der Patientin mehrmals zu Erbrechen, Übelkeit, Kopfschmerz und Schwindel. Vom 1.2. - 5.2. Bettlägerigkeit wegen Schwindelgefühls, nach Reduktion der Antiepileptikadosis und zusätzlicher Gabe von Paspertin-Tropfen Nachlassen der Gangunsicherheit. Anfang März kommt es zum Auftreten einer paranoiden Beeinflussungssymptomatik, die die Patientin als 'Testung' bezeichnete. Daraufhin Verordnung von Haldol-Tropfen, die zum Rückgang der Beeinflussungserlebnisse führten. Während der gesamten Zeit verlor die Patientin ca. 5 kg an Gewicht.
Am 22.3. wurde Frau M. anfallsfrei und in psychisch gebessertem Zustand mit folgender Medikation entlassen:

Zentropil	3x1 Tbl.
Petnidan	3x1 Tbl.
Ergenyl	3x1 Tbl.
Haldol	3x2 Tbl.
Akineton	1x1 Tbl.

Am 21.8. kommt es erneut zur stationären Aufnahme in der Landesnervenklinik Andernach. Nach Angaben des Ehemannes habe sich Frau M.s Zustand in den letzten Wochen stark verschlechtert, sie habe seit Mai vermehrt erbrochen, es sei zu einem Gewichtsverlust von ca. 4o Pfund gekommen und sei verwirrt und wahnhaft aggressiv gewesen. Anfang August sei es zu einer verstärkten Gangunsicherheit und Sprachstörung gekommen, erstmals unwillkürlicher Urinabgang.

Aufnahmebefund: Die Patientin befindet sich in einem erheblich reduzierten Allgemein- und Kräftezustand. Neurologisch steht ein cerebelläres Bild mit grobem Kopfwackeltremor und cerebellärer Sprachstörung im Vordergrund. Auffallend ist, daß die Zeigeversuche nur gering ataktisch sind. Im Augenhintergrund Sehnervenpapillen allseits sehr blaß, rechts mehr als links. Bauchhautreflexe nicht auslösbar, Phänomen nach Babinsky beidseits positiv.

Laborchemische Untersuchung: BSG 9/23, Hb 11,8 g%, Erys 3,8 Mill., GOT 31, GPT 64, yGt 3o7U/l.
Liquor: 3/3 Lymphos, 51,5 mg% Ges. EW, Normomastixkurve unauffällig, Liquorelektrophorese normal, Luesreaktionen im Liquor und Serum negativ.
Wegen des grob cerebellären Bildes wird der DPH-Serumspiegel bestimmt, der mit 48,7 mcg/ml erheblich erhöht ist.

Wegen des stark reduzierten Allgemeinzustandes der Patientin ist eine weitergehende Diagnostik nicht mehr möglich. Ein EEG kann aufgrund des erheblichen Kopfwackeltremors nicht mehr abgeleitet werden.

Verlauf: Der Zustand der Patientin verschlechtert sich während der stationären Behandlung sehr schnell. Es kommt zu einer zunehmend erschwerten Nahrungs- und Flüssigkeitsaufnahme, die nur durch Infusionen kompensiert werden kann. Am 31.8.78 verstirbt Frau M. unter den Zeichen des zentralen Todes mit dem Bild der Atemlähmung.

Diagnose: Es handelte sich offenbar um ein "Impulsiv Petit-Mal", wie von Professor Dr. Penin, Direktor der Universitätsnervenklinik - Epileptologie - anhand der Gesamtbetrachtung des Krankheitsbildes unter Einbeziehung der EEG-Befunde, vermutet wurde[+].

Sektionsbefund (SN 248/79):

Körpersektion:

Neurozirkulatorische Lungenblutungen, geringes Lungenödem, Blutseen in der Milz, Ektasie des Rektums, Atrophie der Magenschleimhaut, mäßige Allgemeinarteriosklerose; Zustand nach Exstirpation von Uterus und Adnexe.

[+] Sehr zu Dank verpflichtet für die Interpretation des Elektroenzephalogramms und der klinischen Daten sind wir Herrn Prof. Dr. Penin, Direktor der Universitäts-Nervenklinik - Epileptologie, sowie Herrn Dr. Hofmann, Universitäts-Nervenklinik, Bonn.

Gehirnsektion:

Makroskopischer Befund: Formolfixiertes Gehirn. Weiche Häute zart und durchscheinend. Normalverlaufende basale Gefäße, weitkalibrig, geringfügige sklerathermatöse Wandauflagerungen. Regelrecht angelegtes Windungsrelief, keine Volumenvermehrung, keine umschriebenen Atrophien, keine seitlichen Massenverschiebungen. Im Bereich des linken Stirnhirns und des rechten Temporallappens (Gyri orbitales, vorderes Drittel des linken Gyrus rectus und hinteres Drittel der dritten hinteren Stirnhirnwindung sowie mittleres Drittel der dritten Temporalwindung) ausgedehnte oberflächliche traumatische Rindenprellungsherde im III. Stadium. Ansonsten bei äußerlicher Besichtigung keine wesentlichen pathomorphologischen Alterationen. Hirnstamm regelrecht, Kleinhirnhemisphären seitengleich, nicht verkleinert. Das Gehirn ist im ganzen relativ fest, keine umschriebenen Konsistenzminderungen. Bei Abtrennung des Hirnstammes durch einen Mittelhirnschnitt erkennt man eine beiderseits ausreichend pigmentierte Substantia nigra. Der Aquädukt ist mittelständig, durchgängig, nicht erweitert. Hirnschenkel seitengleich.

Bei der Zerlegung in Frontalscheiben stellen sich auf den angelegten Schnitten die alten traumatischen Alterationen im Bereich des linken Stirn- und rechten Temporallappens deutlich dar. Mark und Rinde überall deutlich gegeneinander abgesetzt, basale Ganglien gut gezeichnet. Marklager von weißer Farbe und regelrechter Konsistenz. Mäßige Erweiterung der Seitenventrikel, deutliche Erweiterung des dritten Ventrikels. Bei der Zerlegung des Kleinhirns Atrophie des Kleinhirnoberwurmes. Sonst makroskopisch regelrecht. Bei der Zerlegung des Hirnstammes keine krankhaften Veränderungen erkennbar.

Mikroskopischer Befund (Abb. 6 - 9): Untersuchung von Schnittpräparaten aus Großhirn, Kleinhirn und Hirnstamm. Einbettung in Celloidin und Paraffin. Färbungen nach Nissl, van Gieson und mit Hämatoxylin-Eosin, Astrogliafärbung nach Holzer, Silberimprägnation nach Bodian.
Im Kleinhirn findet man einen ausgedehnten, fast subtotalen Purkinjezellausfall ohne topographische Beziehung zur Gefäßversorgung oder Drainagegebieten, mal mehr die Windungstäler, mal mehr die Kuppen betreffend. Die Körnerschicht ist nur stellenweise gelichtet, sonst unauffällig. Die Molekularschicht weist eine normale Breite auf, man erkennt eine leichte Zellvermehrung i.S. einer isomorphen Gliose, vereinzelt ist es zur Bildung sogenannter Gliastrauchwerke gekommen, als Ausdruck eines frischen Purkinjezelluntergangs. Die noch erhaltenen Purkinjezellen sind ebenso wie die Zellen des Zahnkerns geschrumpft, hyperchromatisch und von meist unregelmäßiger Gestalt. Bei der Holzer Gliafasermethode erkennt man eine hochgradige isomorphe Fasergliose. Bei der Metallimprägnationsmethode nach Bodian erkennt man in den Gebieten mit Purkinjezellausfall sogenannte 'leere Körbe'. In den angrenzenden Arealen sind die Nervenzellen plump dargestellt, mit dicken verbreiterten Dendriten. Einzelne Torpedos. Im Marklager ist eine mäßige Gliose erkennbar, insbesondere im Bereich des Nucleus dentatus, offenbar als Folge der Degeneration der Bahnen zwischen Rinde und Mark. Die Meningen

sind unauffällig. Kein sicherer Hinweis für Kreislaufschädigung. Bei den makroskopisch beschriebenen Prellungsherden handelt es sich um typische traumatische Gewebsdefekte mit Zerstörung der gesamten Rinde, zum Teil bis zum subcorticalen Marklager reichend. Vereinzelt erkennt man mit Blutpigment beladene Makrophagen. Entzündliche Infiltrate fehlen. Das angrenzende Marklager ist spongiös aufgelockert und zum Teil entmarkt, die Gewebsdefekte sind von Gliafasern umgeben.

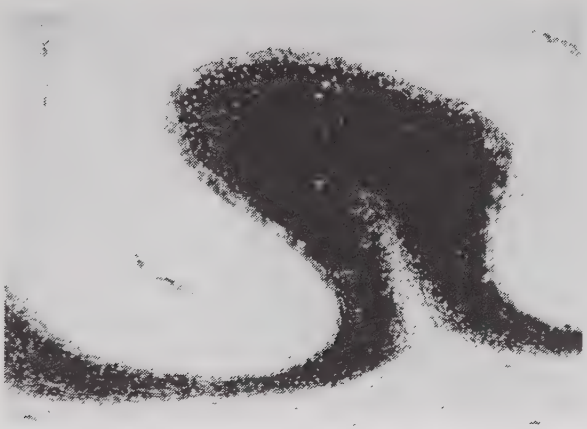
Zusammenfassung: Zustand nach Schädel-Hirntrauma mit Rindenprellungsherden im III. Stadium links frontobasal und rechts temporal.

Hochgradiger diffuser Nervenzellausfall in der Purkinjezellschicht der Kleinhirnrinde mit partiellem Körnerzellbefall bei klinischem Verdacht auf DPH-Intoxikation.

Elektronenoptische Untersuchung (Abb. 1o,11):

Material und Methode s. bei Fall I.

Befund: Die autolytischen Veränderungen sind hier nicht so stark ausgeprägt wie beim ersten Fall. In den Purkinjezellen erkennt man massenhaft, meistens geschwollene Mitochondrien, deren Cristae in Auflösung begriffen sind.
Außer Lipofuszinkörpern sind auch bei dieser Beobachtung jene lamellären Strukturen zu sehen, die bereits bei Beobachtung I beschrieben worden sind.



a)

b)

Abb. 6 a: Fall II

Fast vollständiger Ausfall der Purkinjezellschicht einer Kleinhirnwindung. Körnerschicht weitgehend erhalten. Zellvermehrung in der Molekularschicht.
Celloidin, Nissl; 16:1

Abb. 6 b: Fall II

Purkinjezellschicht bis auf wenige erhaltene Neuronen zerstört. Geringe Rarefizierung der Körnerschicht.
Celloidin, Nissl; 2o:1

a)

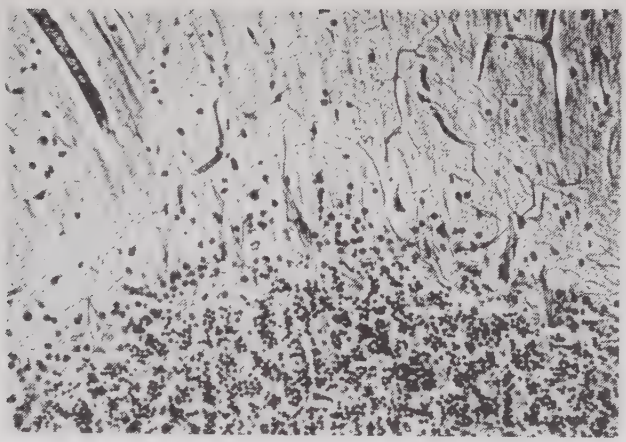
b)

Abb. 7 a: Fall II

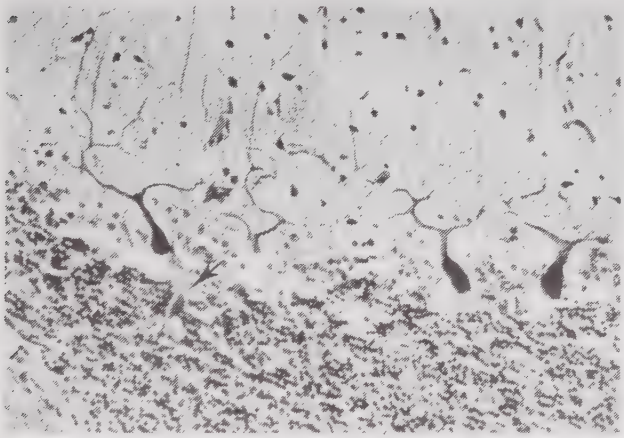
Schwund der Purkinjezellen, Körnerschicht erhalten, leichte Zellvermehrung in der Molekularschicht.
Celloidin, Nissl; 4o:1

Abb. 7 b: Fall II

Neben ausgefallener Purkinjezellschicht fleckförmige Lichtung der Körnerschicht.
Paraffin, Nissl; 5o:1



a)



b)

Abb. 8 a: Fall II

Anstelle der Purkinjezellen das Bild der sog. 'leeren Körbe'. Tangentialfasern und Körnerschicht noch relativ gut erhalten.
Celloidin, Silberimprägnation nach Bodian; 64:1

Abb. 8 b: Fall II

Axonauftreibung einer erhaltenen Purkinjezelle ('Torpedo'), daneben untergegangene Purkinjezellen; Lediglich die Dendriten sind noch erhalten. Anschwellung der Dendriten der übrigen Purkinjezellen nach Art der sog. 'Elchschaufeln'.
Celloidin, Silberimprägnation nach Bodian; 64:1

Abb. 9: Fall II

Hochgradige Faserwucherung in der Molekularschicht im Sinne einer 'isomorphen Gliose'. Darunter vollständiger Ausfall der Purkinjezellen.
Paraffin, Holzer; 5o:1

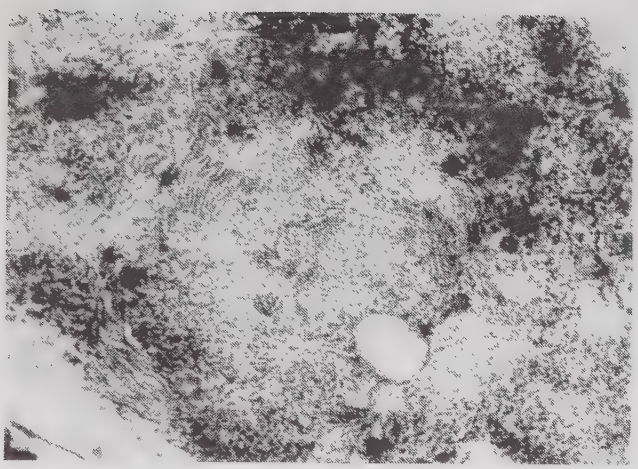


Abb. 1o: Fall II

In dieser Purkinjezelle sind inmitten von Lipofuszingranula Gebilde, aus parallel-liegenden Membranen bestehend, zu erkennen, die Ähnlichkeit sowohl zu den Strukturen der Abb. 11 als auch zu den Strukturen von Abb. 4 und 5 erkennen lassen. Ihre Genese ist nicht mit Sicherheit zu bestimmen.

Orig. Vergr. 3o.5oo

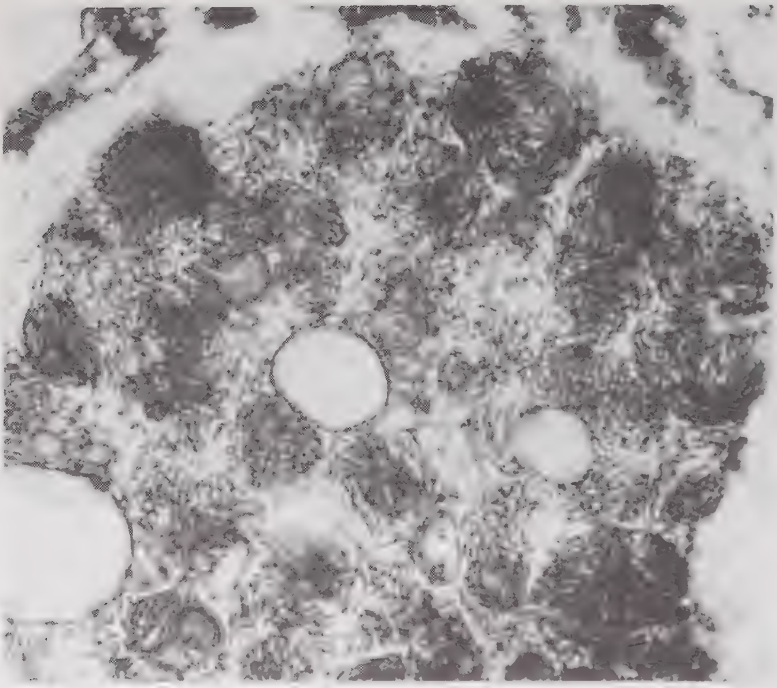


Abb. 11: Fall II

Im Cytoplasma einer Purkinjezelle erkennt man massenhaft rundliche Gebilde mit membranöser Innenstruktur (Mitochondrien?).

Orig. Vergr. 3o.5oo

VI. Diskussion

Bei den von uns beschriebenen Beobachtungen handelt es sich um zwei Patienten, bei denen klinisch die Diagnose einer Epilepsie gestellt worden war und die man deswegen längere Zeit mit DPH behandelt hatte. In beiden Fällen trat 14 Tage bzw. mehrere Monate vor dem Tode ein cerebelläres Syndrom auf, vermutlich hervorgerufen durch die DPH-Behandlung. Pathologisch-anatomisch wurde als Hauptbefund eine Kleinhirndegeneration festgestellt, die sich diffus, ohne topographische Beziehung zur Gefäßversorgung oder zu Drainagegebieten, auf alle Kleinhirnanteile erstreckt; der Purkinjezellausfall fast subtotal, die Körnerschicht nur stellenweise gelichtet, Gliastrauchwerke nur ganz vereinzelt vorhanden. Im Marklager lag eine mäßige Gliose vor. Von Art und Verteilungsmuster her entsprechen diese Befunde eher Läsionen toxischer, d.h. durch DPH verursacht, als hypoxischer Genese und sind den Literaturbeobachtungen vergleichbar. Es scheint daher angebracht, auf das klinische Bild der zwei Patienten erneut einzugehen und es zu erörtern.

Fall I: Bei diesem Patienten wurde die klinische Diagnose eines hirnorganischen Anfalleidens mit generalisierten tonisch-klonischen Anfällen sowie Schwachsinn 2.-3. Grades mit hirnorganischer Wesensänderung gestellt. Die Ursache der Epilepsie bleibt unklar. Eine cerebelläre Defektsymptomatik fiel dem behandelnden Arzt erst 14 Tage vor dem Tode des Patienten auf. Zunehmende Gangunsicherheit mit häufigem Hinfallen und Spontannystagmus können als Intoxikationszeichen interpretiert werden.

Der Patient hatte über einen Zeitraum von insgesamt vier Jahren eine tägliche DPH-Medikation von 4oo mg erhalten, eine Dosis, die nach Dreyer, über längere Zeit verordnet, an der Grenze zum toxischen Bereich liegt.

Nach Dreyer können Männer mit schweren Epilepsien vor allem dann, wenn eine zusätzliche Verordnung anderer Antiepileptica erforderlich ist, eine Dosis von über 3oo mg/die nicht mehr ohne Überdosierungserscheinungen tolerieren. Bei Frauen liegt die angege-

bene Höchstdosis mit 25o mg/die sogar noch etwas niedriger. Sicher ist dies heute nach Einführung der Serumspiegelbestimmungen keine allgemeingültige Aussage mehr. Jedoch machten jüngst auch Heim und Morgner (1978) darauf aufmerksam, daß der DPH-Serumspiegel nicht alleiniger Maßstab der Bewertung des Therapieeffektes sein soll und daß eine Tagesmaximaldosis von o,3 g,besonders in Kombination mit anderen Antikonvulsiva, nicht überschritten werden sollte. In unserem Fall war eine Kombinationstherapie mit Primidon (Mylepsin) erfolgt. DPH-Serumspiegelerhöhungen nach Primidongabe sind zwar bekannt, jedoch nicht obligat. Es kann unter der Therapie sogar zum Abfall des DPH-Serumspiegels kommen (Buchanan et al.). Leider wurden bei unserem Patienten keine Serumspiegelbestimmungen durchgeführt, die zur Objektivierung des Befundes hätten beitragen können.

Die feingewebliche Untersuchung des Kleinhirns spricht jedoch eher für eine chronische toxische Schädigung (durch DPH?) als für hypoxische Veränderungen. Das relativ späte Auftreten der klinischen Symptomatik ist vielleicht damit zu erklären, daß die schleichend verlaufende chronische DPH-Intoxikation funktionelle Veränderungen hervorruft, die klinisch lange Zeit kompensiert bleiben können. Erst die irreversible Zellschädigung, insbesondere wenn größere Areale befallen sind, führt zu klinischen Manifestationen.

Fall II: In dieser Beobachtung ist eine genaue Zuordnung des Anfalleidens der Patientin nicht möglich, bzw. die Ursachen der beschriebenen epileptischen Reaktionen sind nicht bekannt. Schwierig ist auch zu unterscheiden, welche der klinischen Symptome DPH-induziert und welche dem primären Krankheitsbild zuzuordnen sind, zumal über die Dauer der Erkrankung keine genauen Angaben gemacht werden können.

Ein Grand-Mal-Anfall wurde bei Frau M. nur ein einziges Mal beobachtet und zwar drei Tage nach Absetzen der DPH-Medikation im Krankenhaus Waldbreitbach. Dieser Anfall könnte als Folge eines abrupten Antikonvulsivaentzugs gedeutet werden. Bekanntlich können nach zu schnellem Absetzen von krampfhemmenden Mitteln

gehäuft Anfälle auftreten (Gottwald). Inwieweit die beschriebenen Stürze der Patientin Folgen von epileptischen Reaktionen oder Folgen eines vor der Therapie auftretenden cerebellären Syndroms sind, ist nicht geklärt. Außerdem wurden bei Frau M. Absencen und einschießende Zuckungen i.S. von Myoklonien beobachtet. In Zusammenhang mit dem EEG-Befund wurde die Diagnose einer Pyknolepsie gestellt, deren Erstmanifestation in diesem Alter aber ungewöhnlich ist. Da auch schon vor der Therapie mit DPH einschießende Zuckungen bei der Patientin beschrieben worden waren, sind die im weiteren Verlauf auftretenden Myoklonien nicht mit Sicherheit als DPH-bedingt zu werten. Myoklonische Syndrome als Folge einer DPH-Überdosierung werden bei Gottwald erwähnt.

Bereits im Februar 1978 traten bei der Patientin verstärkt Schwindel, Erbrechen und Gewichtsverlust auf, so daß schon damals eine Intoxikation bestanden haben könnte. Diese könnte dann auch eine Erklärung für die aufgetretene paranoide Symptomatik bieten. Gottwald beschreibt psychische Veränderungen i.S. eines produktiven Durchgangssyndroms mit relativ diskreter Bewußtseinsstörung als Folge der DPH-Überdosierung. Der progrediente Gewichtsverlust von insgesamt ca. 2o kg kann schließlich bei Frau M. zu einer relativen Überdosierung von DPH geführt haben. Außerdem ist nicht ganz klar, in welcher Dosierung die Patientin, die als psychisch sehr schlicht strukturiert beschrieben wird, die ihr verordnete komplizierte Dreiermedikation wirklich zu sich genommen hat.

Zu berücksichtigen sind auch noch die bei der Kombination von mehreren Antikonvulsiva auftretenden Interaktionen i.S. einer Serumspiegelerhöhung. Es ist bekannt, daß eine Kombination von Zentropil mit Petnidan und Ergenyl zu einer DPH-Serumspiegelerhöhung führen kann. Allerdings kann dieser auch unverändert bleiben oder erniedrigt werden (s. Penin: Antiepileptische Langzeitmedikation). Daß bei Frau M. eine DPH-Intoxikation bestanden hat, wurde u.a. auch durch den stark erhöhten Serumspiegel von 49 mcg/ml bestätigt. Daß es sich dabei sicherlich nicht um ein akutes, sondern um ein chronisches Bild handelte, läßt sich

vor allem aus dem feingeweblichen Untersuchungsbefund des Kleinhirns erkennen.

Es scheint daher angebracht, auf die zahlreichen Faktoren, die möglicherweise eine konkomitante Rolle in der Entstehung der DPH-Intoxikation spielen, kurz einzugehen. In den nächsten Abschnitten werden alle diese Punkte sowie die differentialdiagnostische Problematik hinsichtlich der kreislaufbedingten und der "idiopathischen" Kleinhirnatrophien erörtert.

a) Vergleichende Betrachtungen

1) Beziehungen zwischen Art und Dauer der Epilepsie und der Kleinhirnschädigung

Wie man der neueren Literatur (s. bei Penin, 1978) entnehmen kann, wird DPH zur Zeit als Mittel der zweiten Wahl in der Therapie des Schlaf- bzw. diffusen Grand-Mal-Anfalles sowie bei fokalen Anfällen eingesetzt.

Die in der Literatur angeführten Fälle mit Kleinhirnatrophie nach DPH-Therapie waren bis auf einen Fall, der prophylaktisch behandelt worden war, an einem Grand-Mal-Anfallsleiden erkrankt. Bei dem von uns aufgeführten Fall I bestand ebenfalls eine Grand-Mal-Epilepsie, im Fall II handelte es sich wahrscheinlich um psychomotorische Anfälle, von einem generalisierten Anfall wurde nur ein einziges Mal berichtet. Die Dauer des Grand-Mal-Anfallleidens variiert zwischen 17 Tagen (Hofmann, 1958) und 62 Jahren (Ghatak et al., 1976). Zwischen der Ausprägung der morphologischen Veränderungen und der Dauer des Anfalleidens ist keine Korrelation erkennbar. Die interessante Frage nach einem Zusammenhang zwischen der Anfallsfrequenz, vor allem aber auch einem aufgetretenen Status epilepticus und der Ausprägung der Kleinhirnatrophie läßt sich leider nicht beantworten, da in den Unterlagen meist keine genauen Angaben über die Häufigkeit der epileptischen Reaktionen gemacht werden.

Daß in einigen Fällen zeitweise Hypoxie des Gehirns vorgelegen haben muß, erkennt man an den zusätzlich im ZNS erhobenen Be-

funden (Ammonshornsklerose, fokale Nervenzellausfälle der Großhirnrinde, diffuse Gliose des Marklagers etc., s. Moriwaki et al., Haberland). Bei unseren Fällen sowie bei den Beobachtungen von Rapport und Shaw und Ghatak et al. wird hingegen nur ein Befall des Kleinhirns ohne Beteiligung anderer ZNS-Anteile beobachtet.

2) Beziehung der Kleinhirnschädigung zum Alter und Geschlecht der Patienten

Eine Beziehung zwischen Lebensalter und Kleinhirnschädigung nach DPH-Therapie kann anhand der geringen Fallzahl und weitstreuenden Altersverteilung nicht aufgestellt werden. Der jüngste in der Literatur aufgeführte Patient war 3 1/2 Jahre alt, der älteste 78 Jahre alt.

Auffallend ist vielleicht, daß es sich mit Ausnahme zweier Fälle um weibliche Patienten handelt, wobei man dies jedoch bei der geringen Fallzahl eher als Zufall interpretieren sollte. Nach Dreyer liegt die Toleranzdosis bei Frauen mit 25o mg/die um 5o mg niedriger als bei Männern. Nach Einführung der Serumspiegelbestimmungen ist dies jedoch nicht mehr als allgemeingültig zu betrachten. Geht man allerdings davon aus, daß bei Frauen das Körpergewicht gewöhnlich niedriger ist als bei Männern, so wird die für Frauen erforderliche Dosis meist niedriger liegen. Ob bei den aufgeführten Fällen diese Tatsache evtl. nicht berücksichtigt wurde, läßt sich nicht sagen, da in den Veröffentlichungen keine Angaben über das Körpergewicht gemacht sind. Wie bereits erwähnt, ist bei unserer II. Beobachtung aufgrund des progredienten Gewichtsverlustes sicherlich eine relative Überdosierung von DPH eingetreten, die dann zur Verstärkung der Intoxikation beigetragen hat.

3) Beziehung zwischen DPH-Dosierung bzw. Therapiedauer und Kleinhirnschädigung

Die täglich verabreichte DPH-Dosis lag bei den Literaturmittei-

lungen in der Regel im therapeutischen Bereich, d.h. zwischen 3oo und 4oo mg/die. Lediglich im Fall von Hoffmann wird eine höhere Dosis von 6oo-15oo mg/die angegeben. Die Therapiedauer betrug in diesem Fall nur 17 Tage bis zum Tode der Patientin, während sie bei den anderen Patienten zwischen 6 Wochen und 2o Jahren schwankte. Das erste Auftreten der Intoxikationserscheinungen erfolgte, soweit dies angegeben ist, bei den 'normal' dosierten Patienten erst nach mehreren Jahren, mit Ausnahme des Falles von Rapport und Shaw, bei dem sich bereits sechs Wochen nach Therapiebeginn (in Kombination mit INH!) eine morphologisch nachweisbare Kleinhirnschädigung zeigte. Auch bei unseren zwei Beobachtungen kam es erst nach 5 Jahren bzw. 15 Monaten zur klinischen cerebellären Symptomatik. Daraus läßt sich deutlich erkennen, daß eine DPH-Intoxikation bei im therapeutischen Bereich liegender Dosierung in der Regel erst nach vielen Monaten oder Jahren auftritt. Daß es sich dabei um einen chronischen Degenerationsprozeß handelt, ist histologisch am nahezu isolierten Ausfall der Purkinjezellen, den für einen akuten Prozeß charakteristischen fehlenden Gliastrauchwerken und der Wucherung der Bergmann-Astrocyten erkennbar.

4) Interaktionen von DPH mit anderen Medikamenten

Auf die Interaktionen von DPH mit anderen Pharmaka sind wir im Kapitel 'Pharmakologie' bereits kurz eingegangen. Es ist bekannt, daß bei einer gemeinsamen Gabe von DPH und Isoniazid in 1o % der Fälle Serumspiegelerhöhungen auftreten (Kutt et al.). Rapport hält für möglich, daß in seiner Beobachtung eine Kombinationstherapie von DPH und INH bei seiner Patientin zur DPH-Intoxikation geführt haben könnte. Aufgrund nicht durchgeführter Serumspiegeluntersuchungen und des stark reduzierten Allgemeinzustandes wurde jedoch eine Intoxikation nicht diagnostiziert.

Bekannt sind auch Interaktionen von DPH mit Phenobarbital, wobei der DPH-Serumspiegel erhöht, erniedrigt oder unverändert sein kann (Buchanan und Sholiton). Bei den von uns aufgeführten Fällen handelte es sich meistens um Patienten, die eine Kombinations-

therapie von DPH und Primidon, das zu 8o % zu Phenobarbital verstoffwechselt wird, erhalten hatten. Die Kombinationstherapie wird deshalb durchgeführt, da die Anfallsfrequenz der Patienten damit niedriger liegt als bei alleiniger DPH-Behandlung. Es wäre evtl. denkbar, daß in einigen Literaturfällen eine gemeinsame Gabe von DPH und Phenobarbital das Entstehen einer Intoxikation begünstigt hat, ebenso wie bei unserem Fall II die Kombination von DPH und Ergenyl. Diese Frage läßt sich jedoch nicht mit Sicherheit beantworten, da bei den Patienten keine Serumspiegelbestimmungen vor und nach der Kombinationstherapie durchgeführt worden sind.

5) Biochemische Vorgänge in der Purkinjezelle nach Applikation von Phenytoin

Da die Schädigung bei DPH-Intoxikation besonders das Kleinhirn betrifft, stellt sich die Frage, ob die selektive Vulnerabilität der Purkinjezellen gegenüber bestimmten Noxen in von den anderen Nervenzellen abweichenden biochemischen Eigenschaften besteht. Hinweise zu diesem Problem finden sich in der Literatur nicht.

Enzymhistochemische Untersuchungen in Purkinjezellen von Ratten nach DPH-Applikation wurden von Gabreels (197o) und Hitchcock und Gabra-Sanders (1977) durchgeführt. Gabreels beobachtete vor allem einen frühzeitig eintretenden Abfall der sauren Phosphatase-Aktivität bei unverändertem Phosphatasegehalt der übrigen Nervenzellen. Durch in-vitro-Untersuchungen konnten diese Ergebnisse bestätigt werden. Daraus folgerte Gabreels, daß Phenytoin einen direkten Effekt auf die Purkinjezellen hat. Da in der Literatur beschrieben ist, daß ein Abfall der sauren Phosphatase-Aktivität mit einer Stoffwechselsteigerung in den Neuronen korreliert ist, handelt es sich dabei möglicherweise um eine DPH-induzierte Steigerung des Purkinjezellmetabolismus. Angaben darüber, warum die Enzymaktivität speziell in den Purkinjezellen verändert ist und ob diese Veränderung möglicherweise mit der Toxizität des DPH in Verbindung gebracht werden kann, konnten wir aus der Literatur nicht entnehmen.

Die von Hitchcock und Gabra-Sanders bei höherer Dosierung von DPH in den Purkinjezellen festgestellte Abnahme der GABA-Aktivität läßt ebenfalls auf einen direkten Angriffspunkt des DPH an den Purkinjezellen schließen.

6) Zur Frage eines Kumulationseffektes zwischen DPH und Hypoxie

Bei den erhobenen morphologischen Befunden läßt sich nicht deutlich erkennen, ob neben der toxischen Kleinhirnschädigung nicht auch hypoxisch bedingte Läsionen vorliegen, die ja in manchen Fällen das Bild eines diffusen Purkinjezellausfalles zeigen können. Es stellt sich daher auch die Frage, ob die irreversible Kleinhirnschädigung auf einer Kombination von hypoxischer und DPH-bedingter Schädigung beruht. Diese Vermutung wurde bereits von Haberland (1962) anhand der eigenen Beobachtungen geäußert.

Für eine mögliche Beteiligung der Hypoxie in der Genese der Kleinhirndegeneration sprechen folgende Aussagen:

1. Bei dem Anfallsleiden dieser Patienten handelte es sich zum größten Teil um Grand-Mal Anfälle. Diese sind diejenigen Anfallsarten, die am ehesten zu hypoxischen Zuständen und so zu einer Vorschädigung der Purkinjezellen geführt haben könnten.

2. In einigen Fällen liegen auch an anderen Stellen des ZNS hypoxisch bedingte Gewebsschäden vor, so z.B. im Ammonshorn und in der Großhirnrinde. Insbesondere bei diesen Beobachtungen ist eine anoxiebedingte Schädigung der Kleinhirnrinde nicht auszuschließen.

Für eine rein toxische Wirkung des DPH und gegen eine rein hypoxisch bedingte Degeneration des Kleinhirns sprechen folgende Befunde:

1. In allen Fällen trat die cerebelläre Symptomatik erst nach der DPH-Behandlung auf.

2. Nach Einsetzen der Therapie kam es in der Regel zu einer Abnahme der Anfallsfrequenz, so daß eine hypoxische bzw.

anoxische Schädigung des Kleinhirns zu diesem Zeitpunkt unwahrscheinlich ist.

3. Es sind in der Literatur Fälle bekannt, bei denen es nach DPH-Therapie zu einer isolierten Kleinhirnschädigung gekommen ist (Ghatak et al., Rapport und Shaw). Auch bei unseren Beobachtungen fanden wir in den übrigen Arealen des ZNS keine Hinweise auf anoxisch bedingte Gewebsläsionen.

4. Tierexperimentell wurden DPH-verursachte Kleinhirnschäden nachgewiesen, ohne daß es bei den untersuchten Tieren zu hypoxischen Zuständen gekommen war.

Zusammenfassend muß man sagen, daß die Frage, ob die toxische Wirkung des DPH auf die Purkinjezelle durch eine hypoxische Vorschädigung derselben begünstigt wird, sich nicht eindeutig beantworten läßt, obwohl viele Beobachtungen aus der humanen und experimentellen Pathologie die Möglichkeit einer reinen toxischen Wirkung durch DPH wahrscheinlich machen.

Daß DPH eine spezifische Wirkung auf den Stoffwechsel der Purkinjezellen ausübt,wurde von Gabreels nachgewiesen. Wahrscheinlich besitzen diese Nervenzellen im Vergleich mit den Neuronen anderer Anteile des ZNS eine gewisse Labilität, so daß sie gegenüber bestimmten Noxen mit größerer Empfindlichkeit reagieren. Schließlich ist bekannt, daß Kleinhirndegenerationen auch durch andere toxische Substanzen wie Alkohol, Quecksilber etc. und auch im Rahmen bestimmter extracerebraler Grunderkrankungen, z.B. beim paraneoplastischen Syndrom, auftreten können.

7) Zusammenhang zwischen DPH-Intoxikation und allgemeinem Zustand der Organe

Eine Serumspiegelerhöhung und damit eine Möglichkeit der DPH-Intoxikation kann durch eine gleichzeitige Leber- oder Nierenerkrankung zustande kommen. DPH wird in der Leber durch Parahydroxylierung einer Phenylgruppe in das pharmakologisch inaktive 5-parahydroxy-phenyl-5-phenylhydantoin (HPPH) umgesetzt, an Glucuronsäure gekoppelt und durch die Nieren ausgeschieden.

Durch Hepatitis und Lebercirrhose kann die Fähigkeit, DPH zu hydroxylieren verringert werden, so daß es zu einer Kumulation im Körper kommt. Eine Kumulation kann ebenso durch eine verminderte Ausscheidungsfähigkeit der Nieren bedingt sein. Soweit uns bekannt ist, bestanden bei allen aufgeführten Fällen aus der Literatur keine Erkrankungen der metabolisierenden und ausscheidenden Organe, die zu einer Erhöhung des DPH-Serumspiegels hätten führen können.

b) Elektronenoptische Untersuchungen

Ultrastrukturelle Veränderungen an den Purkinjezellen nach experimentell erzeugter DPH-Intoxikation wurden bisher von verschiedenen Autoren beschrieben. Snider und del Cerro veröffentlichten 1967 eine Untersuchung über Kleinhirnveränderungen bei Albinoratten, die 1o Wochen lang mit DPH behandelt worden waren und bei denen sich in den Purkinjezellen Membranstrukturen in Form sogenannter 'membranous cytoplasmic bodies' (MCB) darstellen ließen. Da man diese Lamellenstrukturen u.a. auch bei Erkrankungen aus dem Formenkreis der Lipoidosen findet (infantiler und spät-infantiler Typ der amaurotischen Idiotie), stellt sich für die Autoren die Frage, ob evtl. ein Zusammenhang der Stoffwechselveränderungen bei Lipoidose und chronischer experimentell erzeugter DPH-Intoxikation besteht. Über ähnliche Ergebnisse berichten Lüllmann und Lüllmann-Rauch nach Applikation von Chlorphentermin, Iprindol und Chloramitryptilin an Ratten. Wegen der Ähnlichkeit mit den bei M. Tay - Sachs gefundenen lamellären Strukturen nehmen sie an, daß es sich bei ihren Befunden um eine medikamentös induzierte Lipoidose handelt. Auch durch ß-Aminopropionitril läßt sich die Bildung von Membransystemen in den Purkinjezellen des Kleinhirns induzieren (Mato und Uchiyama, 1974). Anhäufung von lamellären Körperchen, die innerhalb der Mitochondrien und frei im Cytoplasma liegen und die Tendenz zeigen, sog. 'finger print' bodies zu bilden, werden 1977 von Vuia bei einem einjährigen Zwillingspaar beschrieben, das an einer frühinfantilen, diffusen, spongiösen Dystrophie mit gleichzeitiger pontocerebellärer Atrophie verstarb. Vuia inter-

pretiert diese pathologischen Strukturen als während des Krankheitsverlaufs aufgetretene degenerative Produkte des endoplasmatischen Retikulums und der Mitochondrien. Die von Ito et al. erwähnten Befunde bei DPH-intoxizierten Albinoratten zeigten Veränderungen vor allem in den markhaltigen Axonen der Granularschicht. Es handelte sich dabei um Vakuolen, Tubuli und Honigwabenstrukturen, die sie als Folge von DPH-induzierten Stoffwechselstörungen ansehen. Im Gegensatz dazu stehen die Ergebnisse von Dam (1972), der keine ultrastrukturellen Unterschiede bei mit DPH behandelten und unbehandelten Kontrolltieren feststellen konnte. Die von anderen Autoren beschriebenen Veränderungen führt er auf Fixationsartefakte, Hypoxie oder nicht quantitative Bestimmungen zurück.

Ausführlich hat auch Gabreels 1970 in seiner Dissertation über elektronenoptische Befunde an Rattenkleinhirnen nach DPH-Applikation berichtet. Im Cytoplasma der nach seinen Ergebnissen anzahlmäßig nicht reduzierten Purkinjezellen stellten sich zahlreiche parallelgelagerte cisternale Strukturen dar, die er als Abkömmlinge des endoplasmatischen Retikulums betrachtete. Daß es sich dabei nicht um ein Artefakt handelte, begründete er damit, daß die Anzahl dieser Strukturen mit der Dauer der DPH-Intoxikation zunahm. Die Veränderungen bildeten sich nach Absetzen des Phenytoins zurück und waren somit reversibel.

An menschlichen Kleinhirnen mit DPH-Intoxikation sind bisher kaum elektronenoptische Untersuchungen durchgeführt worden. Erwähnenswert ist der Fall eines dreijährigen Jungen mit einer Tay - Sachs'schen Erkrankung und einer DPH-behandelten Epilepsie, bei dem u.a. in den Purkinjezellen des atrophierten und sklerosierten Kleinhirns membranöse cytoplasmatische Körperchen nachgewiesen wurden (Moriwaki et al., 1977), die man allerdings eher auf die Lipoidose zurückführen muß.

Bei unseren Fällen waren den von Snider und del Cerro und Ito et al. experimentell erhobenen Befunden vergleichbare Ergebnisse nicht feststellbar. Auffällig bei uns erschienen jedoch die im Cytoplasma der Purkinjezellen nachweisbaren Membranstrukturen, die eine starke Ähnlichkeit mit den von Gabreels be-

schriebenen lamellären cisternalen Strukturen zeigten. Es handelte sich dabei um zahlreiche, frei im Cytoplasma parallelliegende Membranen von unterschiedlicher Länge. Diese Gebilde konnten in den Purkinjezellen beider Patienten nachgewiesen werden. Ob diese Strukturen aus degenerierenden Mitochondrien oder aus Cisternen des endoplasmatischen Retikulums hervorgehen, läßt sich jedoch nicht sagen.

Einschränkend muß man allerdings bemerken, daß ähnliche Strukturen bei einem Vergleichsfall der gleichen Altersgruppe gefunden wurden, bei dem keine Epilepsie bekannt war und der durch Autounfall plötzlich verstarb. Fixation und Fixationsdauer sowie die weitere technische Verarbeitung wurden bei diesem Fall genauso wie bei Fall I und Fall II eingehalten. Möglicherweise handelt es sich daher bei den beschriebenen Veränderungen um proliferierende Cisternen des endoplasmatischen Retikulums, die jedoch ohne spezifische Bedeutung sind.

Ein sicherer Vergleich unserer Befunde mit den Ergebnissen von Gabreels ist allerdings nicht möglich, da es sich bei unseren Gewebsproben um formolfixiertes Autopsiematerial handelt, das keine optimalen Voraussetzungen für die ultrastrukturelle Untersuchung bietet.

Lamelläre Anordnungen in den Purkinjezellen gesunder Ratten wurden 1964 von Herndon beschrieben und als dem rauhen endoplasmatischen Retikulum zugehörige Strukturen interpretiert, von denen der Autor allerdings nicht sagen kann, ob es sich dabei um vor dem Tode entstandene Strukturen oder postmortal fixationsbedingte Artefakte handelt.

Die von uns elektronenmikroskopisch gefundenen Veränderungen tragen demnach nicht dazu bei, die Diagnose einer Diphenylhydantoinbedingten Kleinhirnschädigung zu bestätigen. Diese kann nur aus der Kombination von klinischem Befund, Verlauf und histologischer Gewebsveränderung nach Ausschluß von angeborener, heredodegenerativer und durch andere exogene Noxen verursachter Kleinhirndegeneration, soweit dies überhaupt möglich ist, erfolgen.

VII. Die Kleinhirnatrophien

Klassifikation

Da es sich bei der klinischen Symptomatik und dem morphologischen Befund im Grunde nicht um spezifische Symptome bzw. Gewebsveränderungen handelt und man in solchen Fällen auch an angeborene, heredodegenerative oder durch exogene Noxen hervorgerufene Kleinhirnsyndrome denken sollte, erscheint es uns angebracht, im letzten Kapitel schließlich auf die Differentialdiagnose der idiopathischen (systematischen) und exogen- bzw. hypoxisch bedingten Kleinhirnatrophien einzugehen.

Die einzelnen Formen werden nach Ausbreitungsmuster (lokalisiert, diffus) und Erblichkeit bzw. exogener Ursache (toxisch, paraneoplastisch) unterteilt.

Im folgenden halten wir uns bezüglich der systematischen Kleinhirnatrophien an die Klassifikation von Ule (1957), der unterscheidet:

a) die angeborenen Kleinhirnrindenatrophien

b) die nicht angeborenen sporadischen Kleinhirnrindenatrophien

   1) lokalisierte Form - atrophie tardive

   2) diffuse Form - toxisch, paraneoplastisch

c) erblich familiäre Kleinhirnrindenatrophie (Typ Holmes der spino-ponto-cerebellären Heredodegeneration)

d) olivo-ponto-cerebelläre Atrophie

   1) sporadisch auftretend - Typ Thomas-Déjerine

   2) erbliche Form - Menzel-Typ der spino-ponto-cerebellären Heredodegeneration

Neben den systematischen Kleinhirnatrophien kommen differentialdiagnostisch noch in Betracht:

e) Kleinhirnatrophien als Folge von Kreislaufschäden

1) Folge von Arteriosklerose und Embolie

2) Folge cerebraler Anfälle

a) Die angeborenen Kleinhirnatrophien

Bei den angeborenen Kleinhirnatrophien handelt es sich in der Regel um ein in der frühkindlichen Entwicklung auftretendes, mit cerebellärer Symptomatik und Schwachsinn einhergehendes Krankheitsbild, das im Verlauf stationär zu bleiben scheint und oft erst gegen Lebensende eine gewisse Progredienz zeigt. Pathologisch-anatomisch besteht schon makroskopisch eine sichtbare, gleichmäßige Verkleinerung des Kleinhirns, die von Ule nicht nur als Folge der Atrophie, sondern als Hypoplasie gedeutet wird. Die hintere Schädelgrube kann aufgrund der früheinsetzenden Atrophie hypoplastisch sein.

Das histologische Bild entspricht entweder einer totalen Kleinhirnatrophie oder einer Atrophie vom Purkinjezelltyp. Ätiologisch werden anlagebedingte Faktoren (Jervis), jedoch auch exogene Momente vermutet. Daß durch exogene Noxen Atrophien vom Purkinjezelltyp entstehen können, ist vielfach in der Literatur beschrieben. Johnston und Goodpasture beschreiben den Purkinjezelltyp als Folge einer Viruserkrankung, Meyer und Foley beobachten nach intrathekaler Injektion von Lymphdrüsenextrakten und Knochenmark eine Degeneration der Purkinjezellen; Purkinjezellausfälle wurden von Krämer bei Patienten mit Hitzschlag beschrieben, ebenso als Folge der Druckwirkung bei M. Paget des Schädels (Grünthal).

b) Die nicht angeborenen sporadischen Kleinhirnrindenatrophien

1) lokalisierte Form - atrophie tardive

Die lokalisierte Kleinhirnrindenatrophie, die Greenfield (1954) als Spätatrophie des Kleinhirns beschreibt, wurde in klassischer Form zum ersten Mal 1922 von Marie, Foix und Alajouanine er-

wähnt. Es handelt sich um ein Krankheitsbild, das meist nach dem 55. Lebensjahr mit allmählich einsetzender Ataxie beginnt, ohne gröbere intellektuelle Störungen einhergeht und eine Verlaufsdauer von ca. 1o-2o Jahren und mehr hat. Histologisch findet man eine symmetrische, im wesentlichen nur den Oberwurm und den Lobus quadrangularis anterior betreffende Atrophie mit nur leichter Beteiligung der anderen Abschnitte. Der Dentatumvließ sowie das dorsomediale Band der unteren Olive sind gelichtet, was sicherlich in Abhängigkeit von der Prozeßdauer mehr oder weniger deutlich in Erscheinung tritt. In typischen Fällen ist der makroskopische Befund schon so charakteristisch, daß sich dadurch schon die Diagnose stellen läßt.

2) Die diffuse Form - toxisch, paraneoplastisch

Bei der diffusen Kleinhirnrindenatrophie zeigt sich klinisch ein stürmisch verlaufendes, rasch progredientes Krankheitsbild mit cerebellärem Syndrom und organischer Demenz. Die oft kachektischen Kranken versterben meist innerhalb weniger Monate. In vielen Fällen liegt gleichzeitig ein extracerebraler Tumor vor, so daß diese Form der Kleinhirnrindenatrophie auch in die Reihe der paraneoplastischen Syndrome einzugliedern ist. Histologisch bietet sich in diesem Fällen bei makroskopisch unauffälligem Kleinhirn eine Atrophie der gesamten Rinde vom Purkinjezelltyp mit geringer Beteiligung der Körnerzellen und degenerativer Veränderung des Zahnkerns, die bei Ule allerdings nicht als transneuronale Degeneration, sondern als ein dem Rindenbefund pathogenetisch gleichgeschalteter Prozeß interpretiert wird.

Ätiologisch werden bei der diffusen Form vor allem exogenen Faktoren eine besondere Rolle eingeräumt, wobei Virusinfektionen, luische Meningitis, gastrointestinale Störungen und chronischer Alkoholismus im Vordergrund stehen. Nach Santha werden die in der Literatur mitgeteilten Fälle von diffuser Kleinhirnatrophie durch gastrointestinale Störungen oder maligne Geschwülste der inneren Organe verursacht.

Über das Auftreten von Kleinhirnatrophien als paraneoplastisches

Syndrom bei Tumoren ist 1964 von Brain und Wilkinson ausführlich berichtet worden. Sie beschrieben 17 klinische Beobachtungen, von denen sechs pathologisch-anatomisch untersucht wurden. Bei den Carcinomen handelte es sich hauptsächlich um Neoplasmen der Bronchien und Ovarien. In sieben Fällen wurde vor dem Auftreten des Kleinhirnsyndroms das Neoplasma entdeckt, in zehn Fällen waren die neurologischen Symptome i.S. eines cerebellären Syndroms der erste auffällige klinische Befund. Die histologischen Veränderungen bestanden in einer Atrophie vom Purkinjezelltyp, die sich ohne Bevorzugung bestimmter Kleinhirnanteile diffus über das gesamte Kleinhirn erstreckt mit Verschmälerung der Molekularschicht, Mikrogliaproliferation, Lichtung der Körnerzellschicht sowie Schwund der Fasern zwischen Purkinjezellen und Nucleus dentatus, wobei die Zellen des Nucleus dentatus selbst kaum betroffen sind.

c) Die erblich familiäre Kleinhirnrindenatrophie (Typ Holmes der spino-ponto-cerebellären Heredodegeneration)

Diese Form der Kleinhirnrindendegeneration wurde 1907 von Holmes zum ersten Mal beschrieben. Es handelt sich dabei um einen in der Kleinhirnrinde beginnenden Degenerationsprozeß, der über eine retrograde transsynaptische Degeneration zu einer Olivenatrophie führt.

Die im mittleren Lebensalter beginnende Erkrankung hat eine Verlaufsdauer von 15-25 Jahren. Klinisch ist eine Ataxie der Beine, die sich später auch auf die obere Extremität ausbreitet, meist erstes Symptom, es folgen Schreib- und Sprachstörungen, Nystagmusentwicklung und psychische Symptomatik im Sinne von Demenz und psychotischer Wesensänderung.

Die pathologisch-anatomischen Veränderungen äußern sich hauptsächlich in einer Atrophie der paläocerebellären Anteile des Kleinhirns, die makroskopisch bereits als Schrumpfung zu erkennen ist. Histologisch findet man einen Purkinjezellschwund bei Schrumpfung und Chromatolyse der noch verbleibenden Purkinjezellen, sogenannte 'leere Körbe', Degeneration der Körnerzell-

schicht mit Vakuolisierung und Torpedobildung. In den dorsalen Olivenkernen kommt es zu einem Zellverlust und Fasergliose, gelegentlich sind auch Veränderungen des Rückenmarks und der Großhirnrinde beschrieben.

Wie erwähnt, liegt die Erkrankungsdauer in der Regel bei ca. 15-25 Jahren. Von Akelaitis werden allerdings drei Fälle dem Holmes-Typ zugeordnet, die nach einem subakuten Verlauf im Alter von 4o, 49 und 5o Jahren nach 12 Monaten verstarben.

d) Die olivo-ponto-cerebelläre Atrophie

1) Die sporadisch auftretende Form - Typ Thomas-Déjerine

Hier soll besonders auf die sporadisch auftretende Form eingegangen werden, weil dieses Krankheitsbild klinisch einer chronischen DPH-Intoxikation ähneln kann (Eadie, 1975) und die Diagnose einer Systematrophie erst nach Ausschluß infektiöser, vaskulärer, neoplastischer und toxischer Ursachen gestellt werden sollte. Morphologisch bestehen jedoch erhebliche Unterschiede zu einer chronischen DPH-Intoxikation, was wir an einem in diesem Institut untersuchten Vergleichsfall demonstrieren möchten (s. unten). Nach Eadie handelt es sich bei der olivo-ponto-cerebellären Atrophie um eine Systemdegeneration unbekannter Genese mit Beginn in den unteren Oliven und konsekutiver transsynaptischer Atrophie neuronaler Elemente in der Kleinhirnrinde. Als Ursache für diesen Prozeß wurden bisher u.a. frühzeitige Alterungsvorgänge (Raymond, 19o8), das Bestehen einer latenten Schwäche in bestimmten Anteilen des Nervensystems, die zuerst kompensiert ist, jedoch später durch Faktoren wie Unterernährung, Intoxikation und Alterungsprozeß dekompensiert, angenommen. Ebenso sind neuere Vorstellungen einer 'slow virus infection' bisher nur Spekulation.

Klinik: durchschnittliches Erkrankungsalter ca. 5o Jahre, Verlauf ca. sechs Jahre (kürzeste Verlaufsform sechs Monate, längste Verlaufsform 18 Jahre). Erstsymptome: Gangstörungen, es folgen Sprachstörungen und Schreibstörungen sowie gröbere Funktionsausfälle der oberen Extremität. Häufig Blasen- und Mastdarmstörungen, Auftreten eines Parkinsonismus, regelmäßig Entwicklung einer Demenz.

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang eine Beobachtung aus unserem Krankengut, bei dem erst postmortal die Diagnose einer olivo-ponto-cerebellären Atrophie gestellt werden konnte. Bei einem 57-jährigen Patienten (SN 1oo/78) kam es 197o zum ersten Mal zum Auftreten einer Gleichgewichtsstörung, chronisch-progredienter Entwicklung eines cerebellären Bildes mit Dysarthrie, Ataxie, Nystagmus, Tetraspastik und chronischer Wesensänderung. Klinische Diagnose: Multiple Sklerose. Daher Cortison- und Imuraktherapie. Im weiteren Verlauf kontinuierliche Verschlechterung, 1977 Tod unter dem klinischen Bild des Herz-Kreislaufversagens.
Pathologisch-anatomischer Befund: Schwund der Neuronen der Substantia nigra, Phagocytose des Pigments, vereinzelte Lewy-Körper. Kleinhirnatrophie mit Schwund von Purkinje- und Körnerzellschicht in unterschiedlicher Ausprägung, Atrophie der Olive, beginnender Schwund der Brückenkerne und der Motorneuronen des Rückenmarks, Entmarkung der ponto-cerebellären Bahnen und des Marklagers zahlreicher Kleinhirnbäumchen.
Aufgrund der beschriebenen pathomorphologischen Alterationen konnte die Diagnose einer olivo-ponto-cerebellären Degeneration vom Typ Thomas-Déjerine gestellt werden.

2) Olivo-ponto-cerebelläre Atrophie - Typ Menzel

Der Menzel-Typ der olivo-ponto-cerebellären Atrophie unterscheidet sich von der oben beschriebenen Form Thomas - Déjerine durch folgende Merkmale: 1. Erblichkeit, 2. früherer Beginn, 3. langsamerer Verlauf. Die pathomorphologischen Alterationen sind bei beiden Formen gleich, evtl. ist die Rückenmarksbeteiligung bei der Menzelschen Form etwas häufiger.

e) Kleinhirnatrophien als Folge von Kreislaufschäden

1) Cerebelläre Gefäßprozesse

Diffuse vaskuläre Kleinhirnatrophien

Klinisch handelt es sich hier um akut oder chronisch auftretende Krankheitsbilder mit einer cerebellären Defektsymptomatik, die häufig von epileptischen Anfällen begleitet ist. Pathologisch-anatomisch besteht eine diffuse Schrumpfung und Verhärtung des gesamten Kleinhirns mit unregelmäßiger Verteilung über die einzelnen Läppchen und deren Folia mit bevorzugter Schädigung der Kuppen. Stellenweise sind sämtliche Schichten der Kleinhirnrinde einschließlich des Marks betroffen, an anderen Stellen ist nur die Molekularschicht inselförmig zerstört. Die Glia ist stets reparatorisch gewuchert. Eine solche Kleinhirnschädigung hat Degenerationen im Kleinhirnmark und atrophische Veränderungen an den Kleinhirnkernen zur Folge. Am Großhirn finden sich auch entsprechende Veränderungen in geringerer Stärke. Je früher die akute Schädigung, desto schwerer die Veränderung. Nach Hassler sind die Ursachen dieser seltenen Erkrankungen in frühkindlichen Infekten oder einer Arteriosklerose im Erwachsenenalter zu suchen.

Kleinhirnerweichungen

Kleinhirnerweichungen treten klinisch seltener in Erscheinung als Erweichungen des Großhirns, obwohl die Hauptarterien des Kleinhirns durch ihren rechtwinkligen Abgang von der Arteria vertebralis und basilaris und durch ihren geschlängelten Verlauf besonders zu arteriosklerotischer Thrombose disponiert sind. Infolge zahlreicher Anastomosen der Arterienzweige untereinander sind die Erweichungen oft nicht groß und von variabler Ausdehnung, so daß sie klinisch bisher wenig beobachtet wurden (Hassler).

Pathologisch-anatomisch erkennt man ältere Erweichungsherde durch eingesunkene Gewebspartien und ihre gelbliche Farbe; die Windungskuppen sind bevorzugt. Histologisch bleibt nur ein Teil des Gliagerüsts zurück.

2) Kleinhirnatrophien als Folge cerebraler Anfalleiden

Von Spielmeyer wurden als 'Läppchenatrophie' Veränderungen einzelner Kleinhirnläppchen und an größeren Läppchenkomplexen beschrieben, die besonders häufig bei Patienten mit Krampfanfällen anzutreffen sind.

Nach Scholz erhält der histologische Befund des Krampfschadens durch die elektive Parenchymnekrose, d.h. eine Nekrose, die nur die Nervenzelle betrifft, eines seiner Merkmale. Es sind nicht immer Ganglienzellverbände, die von der Nekrose betroffen sind, sondern es können durchaus einzelne Zellen oder Zellgruppen herausgegriffen werden bzw. streckenweise ganze Rindengebiete von der Nekrose verschont bleiben. Häufig ist die Körnerschicht in wechselnder Intensität mitbetroffen, die Molekularschicht ist verschmälert, es bilden sich Gliastrauchwerke, d.h. neuronophagische Reaktionen an den Fortsätzen der zugrundegehenden Purkinjezellen aus. Bei starker Mitbeteiligung der Körnerschicht und konsekutiver Gliafaserfilzausbildung kommt es zu einer Verkleinerung der betroffenen Kleinhirnläppchen, evtl. Lichtung der Markzungen und degenerativen Entmarkung bzw. Gliose im Dentatusvließ. Die Sklerose kann nicht nur die Kleinhirnläppchen, sondern auch die ganze Hemisphäre umfassen. Bei kleinen Veränderungen konnte Liebers gelegentlich die unmittelbare Abhängigkeit von einer pialen Arterie nachweisen.

Die häufig beobachtete stärker ausgeprägte Schädigung der zentralen, dem Mark zu gelegenen Rindenabschnitte führt Scholz darauf zurück, daß es, bedingt durch die Blutstauung und Ödemneigung des Gehirns während des Krampfes, zu

einer Kompression der Piagefäße und Minderdurchblutung der Windungstäler kommt.

Auffallend bei den Kleinhirnveränderungen durch Epilepsie ist die besondere Vulnerabilität der Purkinjezellen. Scholz spricht in diesem Zusammenhang von der sogenannten Schichtenproblematik (im Gegensatz zu der bei der Ammonshornschädigung auftretenden Feldproblematik). Bei Sauerstoffmangel werden die Zellen in folgender Reihenfolge betroffen: 1. Purkinjezellen, 2. kleine Ganglienzellen der Molekularschicht, 3. Körnerzellen, 4. Golgizellen. Scholz deutete diese Schichtenvulnerabilität im Sinne der Pathoklise Vogts, d.h. die strukturbedingte bzw. konstitutionelle Neigung einer Zellart, spezifisch auf den pathogenen Faktor mit Erkrankung zu reagieren.

Über die Häufigkeit der Kleinhirnschäden bei Patienten mit Anfalleiden hat in einer Monographie Peiffer (1963) berichtet. Unter 285 von ihm untersuchten Grand-Mal Anfallskranken fanden sich 78 Fälle mit Kleinhirnveränderungen, wobei es sich in 59 Beobachtungen um einen disseminierten Ausfall von Purkinjezellen handelte. Demnach gehören Kleinhirnatrophien bei Patienten mit Epilepsie neben den Ammonshornsklerosen zu den häufigsten morphologischen Veränderungen.

Inwieweit aber diese Kleinhirnschädigungen isoliert oder zusammen mit Krampfschäden am übrigen Gehirn auftreten, darüber werden keine statistischen Angaben gemacht. Bei der Durchsicht des Krankengutes von Peiffer läßt sich jedoch entnehmen, daß die diagnostizierten Kleinhirnschäden stets mit Krampfschäden im übrigen ZNS vergesellschaftet sind. Ebenso sind in der Kasuistik von Scholz Kleinhirnschäden mit anderen morphologischen Veränderungen kombiniert.

Außerdem ist bekannt, daß eine Korrelation zwischen der Anfallsfrequenz und Häufung von Krampfschäden besteht. Peiffer teilte seine 285 Patienten mit Grand-Mal Epilepsie in Gruppen mit täglich, wöchentlich, monatlich und terminal auftretenden Anfällen ein und fand heraus, daß der Prozentsatz der Krampfschäden mit abnehmender Häufigkeit der Anfälle geringer wird. Im

Vergleich von Patienten mit und ohne Status konnte bei den Statusfällen eine erhöhte Anzahl von Krampfschäden nachgewiesen werden.

Bezüglich Anfallsart und -frequenz unserer Patienten sei nochmals kurz auf die anamnestisch erhobenen Angaben hingewiesen (s. Tab.II - Anhang).

Fall I: Beginn des Anfalleidens mit 29 Jahren, große generalisierte tonisch-klonische Anfälle, die zumindest zeitweise (März bis Juni 1971) wöchentlich auftraten. Im Dezember 1972 ein großer Anfall, von da an bis Mitte 1975 kein Hinweis auf Anfälle. Im Juli 1975 mehrfaches Hinfallen, wobei nicht abzugrenzen war, ob es sich dabei um epileptische Reaktionen oder eine cerebelläre Symptomatik handelte.

Fall II: Mit 57 Jahren zum ersten Mal Fallneigung, nervenärztliche Diagnose eines Anfalleidens, vom Ehemann jedoch keine Angaben über epileptische Reaktionen, insbesondere Grand-Mal Epilepsie. 1978 Verstärkung der Fallneigung, Auftreten von Myoklonien. Klinische Diagnose: Pyknolepsie. Auch von ärztlicher Seite bis auf einen Grand-Mal Anfall nach Absetzen des DPH keine epileptischen Reaktionen vom Grand-Mal Typ beobachtet.

Die im Fall II fehlenden Angaben über aufgetretene Grand-Mal Anfälle schließen eine Epilepsie als Ursache der morphologischen Kleinhirnveränderungen nahezu aus. Pyknoleptische Absencen rufen in der Regel keine morphologischen Veränderungen hervor. Vom klinischen Aspekt her gesehen, ist eine Schädigung des Kleinhirns durch Anfälle bei Fall I nicht mit absoluter Sicherheit auszuschließen, da bei dem Patienten eine zeitweise Häufung tonisch-klonischer Anfälle bekannt ist und die dabei aufgetretene Hypoxie sich hätte schädigend auswirken können. Vergleicht man jedoch die auf den Celloidinschnitten sehr gut erkennbare Verteilung der Purkinjezellausfälle bei unseren beiden Fällen mit den durch Krampfschäden entstehenden Bildern, so erkennt man sehr deutlich, daß sich die von uns beschriebenen Beobachtungen vor allem durch den regelmäßig verteilten, kontinuierlichen Purkinjezellausfall auszeichnen, während ein

krampfgeschädigtes Gehirn stärker ausgeprägte Unregelmäßigkeiten im Befall der Rinde mit einer Mitbeteiligung der Körnerschicht und Verschmälerung der Molekularschicht zeigt. Auffällig ist auch das Fehlen von Gliastrauchwerken entlang der Ausläufer der geschädigten Purkinjezellen bei unseren Beobachtungen.

Sieht man einmal von traumatischen Alterationen beim zweiten Fall ab, so sind bei den Untersuchungen des übrigen ZNS keine pathomorphologischen Veränderungen im Sinne eines hypoxischen Schadens erkennbar; insbesondere sind Ammonshorn und Großhirnrinde, bekanntlich am häufigsten durch Epilepsie geschädigte Gebiete, histologisch unverändert. Diese Tatsache macht unserer Ansicht nach einen durch Krampfleiden bedingten Kleinhirnschaden sehr unwahrscheinlich, da, wie bereits erwähnt, krampfbedingte Kleinhirnschäden selten ohne pathomorphologische Alterationen des übrigen Gewebes einhergehen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß sowohl die Qualität als auch die Topographie der Kleinhirnveränderungen - in Zusammenhang mit der Integrität anderer Hirnabschnitte - gegen eine durch Hypoxie verursachte Kleinhirnschädigung sprechen.

Als Beispiel für eine durch Hypoxie verursachte Kleinhirnläsion sei hier der Kleinhirnbefund eines 80-jährigen Patienten (SN 318/75) mit Anfallsleiden angeführt, bei dem seit Jahren cerebrale Durchblutungsstörungen bestanden hatten. Neben multiplen älteren und frischen kreislaufbedingten Gewebeveränderungen im Bereich beider Großhirnhemisphären fanden sich bei der histologischen Untersuchung des Kleinhirns herdförmige Ausfälle der Purkinjezellen, die man eindeutig einer Kreislaufstörung zuordnen kann, während es sich bei Fall I und II viel eher um toxisch bedingte Alterationen zu handeln scheint.

Auch die übrigen Prozesse aus dem Formenkreis der systematischen Kleinhirnatrophien können in unseren Fällen weitgehend ausgeschlossen werden und zwar aus folgenden Gründen: Für angeborene Prozesse ist das Auftreten klinischer Symptome im Kindes- bzw. frühen Jugendalter charakteristisch, wofür bei uns kein Hinweis vorliegt. Ob hier jedoch neben der exogenen Noxe (d.h. Phenytoin) gewisse konstitutionelle Faktoren im Sinne sogenann-

ter Gewebsschwächen vorhanden waren, läßt sich nicht nachweisen. Möglicherweise muß man eine solche 'endogene' Schwäche annehmen, da ja bekanntlich nicht jede DPH-Intoxikation zu irreversiblen Kleinhirnschäden führt.

Eine heredodegenerative Erkrankung ist bei unseren Beobachtungen höchst unwahrscheinlich, da anamnestisch keine Angaben über ZNS-Erkrankungen in der Familie zu erheben waren.

Erkrankungsdauer und diffuse Verteilung der Purkinjezellausfälle schließen die lokalisierte Form der sporadischen Kleinhirnatrophien aus.

Die klinische Symptomatik (rascher Verlauf, Kachexie) ließ in Fall II an ein paraneoplastisches Syndrom denken. Der Sektionsbefund erbrachte jedoch keinen Hinweis auf einen malignen Prozeß. Auch andere zu Kleinhirnatrophien führende Noxen (Alkohol, gastrointestinale Störungen, Infektionen) konnten ausgeschlossen werden.

Sehr wichtig ist vor allem die Tatsache, daß die Erkrankung in unseren Fällen mit einem Anfalleiden begann und sich die cerebelläre Symptomatik erst nach längerer DPH-Therapie manifestierte.

VIII. Zusammenfassung

Über die toxische Wirkung des Diphenylhydantoin auf das cerebello-vestibuläre System wurde bereits bei seiner Einführung im Jahre 1939 von Merritt und Putnam berichtet. Zahlreiche Untersuchungen haben seitdem gezeigt, daß das DPH eine besondere Affinität zum Kleinhirn hat und bei akuter Überdosierung sowie Langzeittherapie zu einer irreversiblen Schädigung der Purkinjezellen führen kann.

Neben einer Reihe klinischer Verlaufsbeobachtungen sind aus der Literatur ca. zehn Fälle bekannt, bei denen die morphologische Untersuchung des ZNS den Befund der Kleinhirnatrophie nach DPH-Therapie erbrachte. Experimentelle Untersuchungen verschiedener

Autoren sprechen ebenfalls für die Tatsache, daß DPH toxische Schäden am Kleinhirn hervorruft. Dagegen vertritt Dam mit seinen ausführlichen klinischen und experimentellen Beobachtungen die Ansicht, daß die bei DPH-Gabe auftretenden Veränderungen eher hypoxischer als toxischer Genese sind. Denn es ist seit langem bekannt, daß Kleinhirnatrophien bei Patienten mit Epilepsie als Folge der die Anfälle begleitenden Hypoxie auftreten können. Selten treten jedoch diese Läsionen isoliert auf, meist sind sie mit hypoxischen Veränderungen in anderen Arealen des ZNS vergesellschaftet. Da das histologische Bild der DPH-induzierten Kleinhirnläsionen unspezifisch und den Veränderungen hypoxischer Genese häufig sehr ähnlich ist, ergibt sich für den Morphologen die Schwierigkeit zu erkennen, inwieweit es sich bei den Kleinhirnrindenatrophien, die bei DPH-behandelten Patienten mit bestenendem Anfalleiden auftreten, um toxische oder hypoxische Läsionen handelt oder ob möglicherweise die toxische Wirkung des DPH auf die Purkinjezelle durch eine hypoxische Vorschädigung derselben begünstigt wird.

In dieser Arbeit wird anhand zweier eigener Beobachtungen die Problematik der Kleinhirnschäden durch DPH erörtert. Das ZNS zweier Patienten, bei denen nach längerer DPH-Therapie eine cerebelläre Symptomatik aufgetreten war, wurde untersucht. Klinischer Verlauf und die Ergebnisse der histologischen Untersuchung des Kleinhirns sprechen bei beiden Beobachtungen für eine DPH-induzierte Kleinhirnschädigung. Man fand eine stellenweise diffuse, stellenweise beginnende, d.h. einzelne Zellen betreffende Purkinjezellatrophie ohne Bindung an arterielle Versorgungs- oder venöse Drainagegebiete. Die versuchsweise elektronenoptischen Untersuchungen des leider inadäquat fixierten Materials erbrachten keine Veränderungen, die man einer spezifischen DPH-Wirkung zuschreiben könnte.

Nach der Beschreibung der klinischen und morphologischen Befunde wird auf mehrere Faktoren, die bei der Entstehung der DPH-Intoxikation möglicherweise eine Rolle spielen können, hingewiesen sowie die differentialdiagnostische Problematik hinsichtlich der idiopathischen und vor allem kreislaufbedingten

Kleinhirnläsionen erörtert. Nach Abwägung der Gründe, die bei unseren Beobachtungen für oder gegen eine DPH-bedingte Kleinhirnschädigung sprechen, kommen wir zu der Ansicht, daß sich eine hypoxische Vorschädigung der Purkinjezellen nicht ausschliessen läßt. Vieles spricht jedoch sehr dafür, daß die Kleinhirnschädigung bei unseren Patienten durch DPH verursacht wurde: Die cerebelläre Schädigung ist erst im Verlauf der Therapie aufgetreten; das Verteilungsmuster der Purkinjezellschädigung spricht eher für eine toxische als für eine hypoxische Ursache; in anderen Arealen des ZNS wurden anoxische Läsionen nicht gefunden. Nicht zuletzt läßt auch der Vergleich mit den in der humanen und experimentellen Pathologie beschriebenen Untersuchungsergebnissen den schädigenden Einfluß des Medikaments auf das ZNS deutlich erkennen.

IX. Anhang

Autoren	Anfalleiden	erstes Auftreten der Anfälle
Utterback, 1958 (kursor. Mitteilung)	-	-
Hofmann, 1958	Grand-Mal	28. Lj.
(Frau, 28 J.)	Absencen	13. Lj.
Haberland, 1962; 1. F. (Frau, 28 J.)	Grand-Mal	1. Lj.
Haberland, 1962; 2. F. (Frau, 27 J.)	Grand-Mal	13. Lj.
Haberland, 1962; 3. F.	Petit-Mal	2. Lj.
(Frau, 55 J.)	Grand-Mal	12. Lj.
Afifi a. van Allen, 1968 (Frau, 19 J.) Biopsie, P. lebt	Grand-Mal	5. Lj.
Ghatak et al., 1976 (Frau, 78 J.)	Grand-Mal	16. Lj.
Mizushima et al., 1975;1.F. (Frau, 37 J.)	Grand- Mal	23. Lj.
Mizushima et al., 1975;2.F. (Frau 23 J.)	Grand-Mal	13. Lj.
Moriwaki et al., 1977 (Mann, 3 J.)	Grand-Mal	8. Lebensmon.
Rapport a. Shaw, 1977 (Frau, 47 J.)	keins	-

Tabelle I: Literaturbeobachtungen mit morphologisch nachgewiesener cerebellärer Degeneration bei bzw. nach DPH-Behandlung

Therapie		erstes Auftreten von Überdosierungsersch.	Therapie-dauer
		-	-
Dilantin Phenobarb.	6oo-15oomg/die 4oo- 8oomg/die	keine Angaben	17 T.
Dilantin Phenobarb.	Dos. unbekannt (durchschnittl. Menge)	27 J. nach Therapiebeginn	27 J.
Dilantin Phenobarb.	3x1oo mg/die 3x1oo mg/die	7 J. nach Therapiebeginn	1o J.
Dilantin Phenobarb.	Dos. unbekannt	15 J. nach Therapiebeginn	18 J.
Phenytoin Primidon	125-3oo mg/die 75o mg/die	15 Mo. n. Ther.-beg.; Regress. n. Absetz.d.Ther.; 7 J. später ern. DPH-Behdlg. (16 Mo.); 4 Mo.n.Absetz. d.Ther. progred. cerebell. Syndrom	
Phenytoin zeitw. komb. mit Phenobarb.	2oo-4oo mg/die Dos. unbekannt	1o J. nach Therapiebeginn	2o J.
Dilantin	2oo-3oo mg/die	keine Angaben	keine Angaben
"	"	"	"
Phenytoin	Dos. unbekannt	keine Angaben	26 Mo.
Phenytoin gleichz. INH	3oo mg/die 6oo mg	keine Angaben	6 Wo.

	Fall I: SN 318/75	Fall II: SN 248/78
Geschlecht, Alter	männl., 41 J.	weibl., 59 J.
Anfallsleiden	Grand-Mal Epilepsie	Pyknolepsie (?) vereinzelt gen. Anfälle
Beginn des Anfalleidens	3o. Lebensjahr	51. Lebensjahr
andere ZNS-Erkrankungen	Schwachsinn	mit 5o J. Schädel-Hirntrauma, seitdem Taubheit rechts, Schwerhörigkeit links
Therapie	Phenhydan 4oo mg/die Mylepsin 3x1 Tbl./die	Phenhydan u. Tegretal, anfängl. Dosierung unbekannt, später: 3x1 Tbl. Phenhydan 3x1 Tbl. Ergenyl 3x1 Tbl. Petnidan
Therapiedauer	5 Jahre	23 Monate
erstes Auftreten von cerebellären Symptomen	14 Tage vor dem Tod	intermittierend 15 Monate nach Therapiebeginn; anhaltend ca. 3 1/2 Monate vor dem Tode
Symptome	Gangunsicherheit, verstärktes Hinfallen, Spontannystagmus	Schwindel, Erbrechen, Gewichtsverlust, Kopfwackeltremor, Dysarthrie
DPH-Serumspiegel	nicht untersucht	49 µg/ml

Tabelle II: Synoptische Darstellung der wichtigsten klinischen Angaben der zwei eigenen Beobachtungen

X. Literaturverzeichnis

AFIFI, A.K., van ALLEN, M.W.: Cerebellar atrophy in epilepsy. J. Neurol. Neurosurg. Psychiat. 31, 169-174 (1968)

AKELAITIS, A.J.: Hereditary form of primary parenchymatous atrophy of cerebellar cortex associated with mental deterioration. Amer. J. Psychiat. 94, 1115 (1938)

ALCALA, H., LERTRATANANGKOON, K., STERNBACH, W., KELLAWAY, P., HORNING, A.G.: The purkinje cell in Dilantin Intoxication, Ultrastructural and Golgi Studies: Preliminary Report, VIIIth International Congress of Neuropathology.

BEIER, R., ZSCHIESCHE, M., CAMMANN, R.: Phenytoinintoxikation und Serumspiegel. Psychiat. Neurol. med. Psychol., Leipzig 3o, 414-423 (1978)

BLITZ: Über die Konstitution der Einwirkungsprodukte von substituierten Harnstoffen auf Benzil und über einige neue Methoden zur Darstellung der 5-5Diphenylhydantoine. Ber. Deutsch. Chem. Ges. 41, 1379-1393 (19o8)

BRAIN, L., WILKINSON, M.: Subacute cerebellar degeneration in patients with carcinoma. In: The Remote Effects of Cancer on the Nervous System. Ed. by L. Brain and F.H. Norris, Grune and Stratton, New York and London 1965

BUCHANAN, R.A., SHOLITON: Diphenylhydantoin - Interactions with other drugs in man. In: Antiepileptic Drugs, ed. by D.M. Woodbury, J.K. Penry and R.P. Schmidt. Raven Press, New York 1972

del CERRO, M.P., SNIDER, R.S.: Studies on Dilantin Intoxication. Neurology, vol. 17, 452-466 (1967)

DAM, M., NIELSEN, M.H., KLINKEN, L.: The ultrastructure of Purkinje cells in Diphenylhydantoin Intoxicated Rats. Exp. Brain Res. 12, 447-456 (1971)

DAM, M.: Diphenylhydantoin - Neurologic aspects of Toxicity. In: Antiepileptic Drugs, ed. by Woodbury, Penry, Schmidt, Raven Press, New York 1972

DAM, M.: The Density and Ultrastructure of the Purkinje Cells following Diphenylhydantoin Treatment in Animals and Man. Acta Neurologica Scandinavica, Suppl. 49, vol. 48 (1972)

DREYER, R.: Therapieschäden durch antiepileptische Mittel unter besonderer Berücksichtigung schwerer Nebenwirkungen an Hand der Literatur und eigener Fälle. Fortschr. Neurol. Psych. 27, 401-423 (1959)

DREYER, R.: Kleinhirndauerschädigung infolge Diphenylhydantoinintoxikation. Fortschr. Neurol. Psych. 34, 224 (1966)

EADIE: Olivo-ponto-cerebellar atrophy (Déjerine-Thomas Type), in: Handbook of Clinical Neurology, Hrsg.: P.J. Vuitem and G.W. Bruym, North-Holland Publ. Comp. 1975

ESPLIN, D.W.: Effects of diphenylhydantoin on synaptic transmission in cat spinal cord and stellate ganglion. J. Pharmacol. exp. Ther. 120, 301-323 (1957)

FRÖSCHER, W.: Medikamentöse Therapie der Epilepsien unter Kontrolle der Antiepileptica Serumspiegel. Habilitationsschrift, Bonn 1978

GABREELS, F.J.M.: Influence of Phenytoin on the Purkinje cells of the rat - de invloed van phenytoine op die Purkinje-cel van de rat. Diss., Nijmegen 1970

GANGLOFF, H., MONNIER, M.: The action of anticonvulsant drugs tested by electrical stimulation of the cortex, diencephalon and rhinencephalon in the unanaesthetized rabbi Electroenc., clin. Neurophys. 9, 43-53 (1957)

GHATAK, N.R., SANTOSO, R.A., McKINNEY, W.: Cerebellar degeneration following long-term phenytoin therapy. Neurol. (Minneap.) 26, 818-82o (1976)

GLASER, G.H.: Diphenylhydantoin Toxicity, in: Antiepileptic Drugs, ed. by Woodbury, Penry, Schmidt, Raven Press, New York 1972

GOTTWALD, W.: Synopsis der Hydantoine. Fortschr. Neurol. Psychiat. 37, 573-648 (1969)

GOTTWALD, W.: Transitorisches Abheilen von Psoriasiseffloreszenzen während Hydantoinvergiftung mit seltener zentralnervöser Symptomatik. Derm. Wschr. 1968

GREENFIELD: The spino-cerebellar degenerations. A Monograph in American Lectures in Neurology, ed. by Charles Aring, Cincinnati, Ohio 1954

GRÜNTHAL, E.: Über den Befund bei Pagetscher Krankheit des Schädels. Zentralblatt Neurologie 136, 656 (1931)

HABERLAND, C.: Cerebellar degeneration with clinical Manifestation in chronic epileptic patients. Psychat. Neurol., Basel 143, 29-44 (1962)

HALPERN, L., JULIEN, R.M.: Augmentation of cerebellar Purkinje cell discharge rate after dipenylhydantoin. Epilepsia (Amsterdam), 13, 377-385 (1972)

HASSLER, R.: Erkrankungen des Kleinhirns. In: Handbuch der Inneren Medizin, III. Teil, hrsg. von G.v. Bergmann, W. Frey, H. Schwiegk, Springer-Verlag 1953

HEIM, M., MORGNER, J.: Toxische 'Atrophie cérébelleuse'. Psychiat. Neurol. med. Psychol., Leipzig 3o, 185-19o (1978)

HERNDON, R.: Lamellar bodies, an unusual arrangement of the granular endoplasmic reticulum. Journ. of Biol. 2o, 338-342 (1964)

HITHCOCK, E., GABRA- SANDERS, T.: Effect of diphenylhydantoin on gamma aminobutyric acid (GABA) and succinate activity in rat Purkinje cells. Journ. of Neurol., Neurosurg. Psychiat. 40, 565-569 (1977)

HÖGLMEIER, H., WENZEL, U.: Zerebellärer Dauerschaden durch vorübergehende Hydantoinüberdosierung. Dtsch.Med.Wschr. 25, 1330-1332 (1969)

HOFMANN, W.: Cerebellar lesions after parenteral Dilantin administration. Neurology (Minneap.) 8 , 210-214 (1958)

HOLMES, G.: A form of familiar degeneration of the cerebellum. Brain 30, 466-545 (1907)

IIVANAINEN, M., VIUKARI, M., HELLE, E.P. Cerebellar atrophy in Phenytoin treated mentally retarded epileptics. Epilepsia, Raven Press, New York, 18 (3), 375-386 (1977)

JERVIS, G.A.: Early familial cerebellar degeneration. J. Nerv. Ment. Dis. 111, 398 (1950)

JOHNSTON, L.M., GOODPASTURE, E.W.: Acute encephalitis in a child with cerebellar lesions like those of louping ill in monkeys. Ref. Zbl. Neur. 87, 628 (1938)

JULIEN, R., HALPERN, L.M.: Effects of Diphenylhydantoin and other Antiepileptic drugs on epileptiform activity and purkinje cell discharge rates. Epilepsia (Amsterdam) 13, 387-400 (1972)

JULIEN, R.M.: Experimental Epilepsy: Cerebrocerebellar Interactions and antiepileptic drugs. In: Cerebellum, Epilepsy and Behaviour. Hrsg.: Cooper, Riklan, Snider, Raven Press 1974

KOKENGE, R., KUTT, H., McDOWELL, F.: Neurological sequelae following Dilantin overdose in a patient and in experimental animals. Neurology (Minneap.) 15, 823-829 (1965)

KUTT, H.: Mechanism of action of antiepileptic drugs. In: Handbook of Clinical Neurology 15, 621-657 (1974)

KUTT, H.: Diphenylhydantoin-Interactions with other Drugs in Man. Antiepileptic Drugs, ed. by Woodbury, Penry, Schmidt, Raven Press, New York 1972

KUTT, H., WOLK, M., SCHERMAN, R., McDOWELL, F.: Insufficient parahydroxylation as a cause of diphenylhydantoin toxicity. Neurol. 14, 542-548 (1964)

KUTT, H., WINTERS, W., KOKENGE, R., McDOWELL, F.: Diphenylhydantoin metabolism, Blood levels and Toxicity. Arch. Neurol. 11, 642-648 (1964)

LESNY, I., VOJTA, V.: Neurological signs of intoxication with hydantoines in children. Ref.Zbl. Neurol. 133, 182 (1955)

LEVY, L.L., FENICHEL, G.M.: Diphenylhydantoin activated seizures. Neurol. (Minneap.) 15, 716-722 (1965)

LIEBERS, M.: Über Kleinhirnatrophien bei Epilepsie nach epileptischen Krampfanfällen. Z. ges. Neurol. Psychiat. 113, 739 (1928)

LOGAN, W.J., FREEMAN, J.M.: Pseudodegenerative disease due to Diphenylhydantoin Intoxication. Arch. Neurol. 21, 631-637 (1969)

LÜLLMANN-RAUCH, R.: Lipidosis-like Alterations in Spinal Cord and cerebellar Cortex of Rats Treated with Chlorphentermine or Tricyclic Antidepressants. Acta neuropath. (Berlin) 29, 237-249 (1974)

MARIE, P., FOIX, Ch., ALAJOUANINE, Th: De l'atrophie cérébelleuse tardive à prédominance corticale. Ref. Zbl. Neurol. 34, 189 (1924)

MATO, M., UCHIYAMA, Y.: Appearance of Lamellar Structures in the Purkinje Cells of Rat Cerebellum after Administration of ß-Aminopropionitrile. Experientia (Basel) 3o/9, 1o3o-1o32 (1974)

MEIENBERG, O., BAJC, O.: Akute Polyneuropathie durch Diphenylhydantoinintoxikation. Dtsch. Med. Wschr. 29, 1532-1539 (1975)

MENZEL, P.: Beitrag zur Kenntnis der hereditären Ataxie und Kleinhirnatrophie. Arch. f. Psych. 22, 16o-19o (1891)

MERRITT, H.H., PUTNAM, T.J.: Sodium Diphenyl Hydantoinate in the Treatment of Convulsive Disorders. J.A.M.A. 111, 1o68-1o73 (1938)

MERRITT, H.H., PUTNAM, T.J.: Sodium Diphenyl Hydantoinate in Treatment of Convulsive Seizures. Arch. Neurol. Psych. 42, 1o53-1o58 (1939)

MEYER, J.S., FOLEY, J.M.: The Encephalopathy produced by Extracts of Eosinophils and Bone Marrow. J. of Neuropath. 12, 349-363 (1939)

MIYAGISHI, ITO, TAKAHATA: An Electron Microscopic Study of Axonal Changes in the Cerebellum of DPH-Intoxicated Rats. Fol. Psych. et Neurol. Japon., vol. 24, 1 (197o)

MIZUSHIMA, S., MIYAGAWA, K., ENDO, M.: Cerebellar ataxia due to diphenylhydantoin administration. Clinical and pathological studies on two cases of chronic diphenylhydantoin intoxication (Japanese) Adv. Neur. Sci. 19/4, 714-718 (1975)

MORIWAKI, S., TAKSHIMA, S., YOSHIDA H. et al.: Histological observation of the Brain of Tay Sachs Disease with Seizures and Chronic DPH-Intoxication: report of an autopsy case. Acta Path. Japon. 27/3, 387-4o7 (1977)

MORRELL, F., BRADLEY, W., PTASHNE, M.: Effect of drugs on discharge characteristics of chronic epileptogenic lesions. Neurology (Minneap.) 9, 492-498 (1959)

PANSKY: zit. nach Gottwald

PENIN, H.: Antiepileptische Langzeitmedikation. Nervenarzt 49, 497-5o6 (1978)

PEIFFER, J.: Morphologische Aspekte der Epilepsien. Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1963

PEIFFER, J.: Zur Neuropathologie der Epilepsie. Epilepsy. Mod. Probl. Pharmakopsych. vol. 4, 42-7o (197o)

RAPPORT, R.L., SHAW, Ch. M.: Phenytoin related cerebellar Degeneration without seizures. Ann. Neurol. 2, 437-439 (1977)

RAYMOND: The relationship of the so called family diseases to a premature physiological senescence localised to certain organic systems and considered with special reference to the nervous system. Lancet 1, 1859-1862 (19o8)

REYNOLDS, E.H.: Chronic Antiepileptic Toxicity: A Review. Epilepsia, Raven Press, New York 16, 319-352 (1975)

SÁNTHA, K.: Lokalisierte Atrophie der Kleinhirnrinde bei chronischem Alkoholismus. Mschr. Psych. 116, 346-363 (1948)

SELHORST, J.B., KAUFMAN, B., HORWITZ, S.J.: Diphenylhydantoin-induced cerebellar degeneration. Arch. Neurol. (Chicago) 27, 453-455, (1972)

SNIDER, R.S., del CERRO, M.P.: Drug-induced Dendritic Sprouts on Purkinje Cells in the adult cerebellum. Exp. Neurol. 17, 466-48o (1967)

SNIDER, R.S., del CERRO, M.P.: Diphenylhydantoin - Proliferating Membranes in Cerebellum Resulting from Intoxication. Antiepileptic drugs, ed. by Woodbury, Penry, Schmidt, Raven Press, New Work 1972

SPIELMEYER, W.: Über einige Beziehungen zwischen Ganglienzellveränderungen und gliösen Erscheinungen besonders am Kleinhirn. Z. ges. Neurol. Psychiat. 54, 1 (192o)

SPIELMEYER, W.: Funktionelle Kreislaufstörungen und Epilepsie. Z. ges. Neurol. Psychiat. 148, 285-298 (1933)

STROBOS, R.J., SPUDIS, E.V.: Effects of anticonvulsant drugs on cortical and subcortical seizure discharges in cats. Arch. Neurol. (Chicago) 2, 399-4o6 (196o)

SCHOLZ, W.: Die Krampfschädigungen des Gehirns. Monographien aus dem Gesamtgebiet der Neurologie und Psychiatrie, Springer-Verlag 1951

SCHOLZ, W.: An nervöse Systeme gebundene (topistische) Kreislaufschäden. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Springer-Verlag 1957

SCHOLZ, W., HAGER, H.: Die Morphologie der Krampfschädigungen. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, XIII/4, Springer-Verlag 1956

THEIL, G.B., RICHTER, R.W., POWELL, M.R., DOOLAN, P.D.: Acute Dilantin poisoning. Neurol. (Minneap.) 11, 134-142 (1961)

THOMAS, A.: Atrophie lamellaire des cellules de Purkinje. Ref. Neur. Zbl. 4o (19o6)

UEHLECKE, H.: Die krampfhemmende Wirkung der α-Amino-d-diphenylhydantoyl-valeriansäure bei intravenöser Verabreichung im Tierversuch. Nervenarzt 3o, 177-179 (1959)

ULE, G.: Die systematischen Atrophien der Kleinhirnrinde. In: Handbuch der speziellen pathologischen Anatomie und Histologie, Bd. XIII/1A, Springer-Verlag Berlin 1957

UTTERBACK, R.A., OJEMAN, R., MALEK, J.: Parenchymatous Cerebellar Degeneration with Dilantin Intoxication. Journ. of Neuropath. 17, 516-519 (1958)

UTTERBACK, R.A.: Parenchymatous Cerebellar Degeneration Complicating Diphenylhydantoin Therapy. Arch. Neurol. Psych. 80, 180-181 (1958)

VALSAMIS, M.P., MANCALL, E.: Toxic cerebellar degeneration. Human Pathology, vol. 4, no. 4 (1973)

van der KLEIJN, E., RIJNTJES, N.V.M., GUELEN, P.J.M., WIJFFELS, C.C.G.: Systemic and Brain Distribution of Diphenylhydantoin in the Squirrel Monkey. Antiepileptic Drugs, ed. by Woodbury, Penry, Schmidt, Raven Press, New York 1972

WERNICKE: zit. nach Gabreels.

VUIA, O.: Congenital spongy degeneration of the brain associated with micrencephaly and ponto-cerebellar atrophy. Neuropädiatrie 8, 73-88 (1977)

WOODBURY, D.M., SWINYARD, E.A.: Diphenylhydantoin - Absorption, Distribution and Excretion. Antiepileptic Drugs, ed. by Woodbury, Penry, Schmidt, Raven Press, New York 1972

Herrn Professor Dr. F. Gullotta möchte ich herzlich danken für die Überlassung des Themas und die freundliche Unterstützung bei der Anfertigung der Arbeit.

Mein Dank gilt auch Herrn Professor Dr. G. Veith, Leiter des Pathologischen Instituts der Krankenanstalten in Bethel für wertvolle Hinweise zur Bearbeitung des Themas.

Für die technische Hilfe bin ich Frau F. Lorenz und Frau A. Wandke, für die Bearbeitung des Manuskripts Frau E. Bornemann zu Dank verpflichtet.

Lebenslauf

Als Tochter des Oberamtsrates Josef Breiden und seiner Ehefrau Luise, geb. Eschner, wurde ich am 27.9.1953 in Wiesbaden geboren. Nach vierjähriger Volksschulzeit besuchte ich ab 1964 das Gymnasium und legte im Mai 1972 am Staatlichen St. Matthias-Gymnasium in Gerolstein die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1972 begann ich mit dem Studium der Biologie an der Universität Bonn und erhielt zum Sommersemester 1973 meine Zulassung zum Medizinstudium an der hiesigen Universität. Im März 1975 bestand ich die Ärztliche Vorprüfung, im März 1976 die erste und im März 1978 die zweite Ärztliche Prüfung.

Ab April 1978 erfolgte meine Ausbildung im Praktischen Jahr an der Universitätsklinik Bonn in den Fächern Innere Medizin, Chirurgie und Neurologie.

Nach Bestehen der Ärztlichen Prüfung erhielt ich die Approbation als Arzt im Juni 1979.

Vom 1. Juli 1979 bis zum 14. Januar 198o war ich als Wissenschaftliche Mitarbeiterin im Institut für Neuropathologie der Universität Bonn tätig. Seit dem 15. Januar 198o arbeite ich als Assistenzärztin in der Neurologischen Abteilung der Rheinischen Landesklinik Bonn.

Seit dem 15. Februar 1977 bin ich mit Dr. rer. nat. Jürgen Arends verheiratet.

Gesamtherstellung: Druck- und Werbegesellschaft m.b.H., Euskirchener Str. 30, 5300 Bonn